

Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. L. Demling)
und
Forschungsabteilung für Ernährung und Stoffwechselkrankheiten
(Vorsteher: Professor Dr. Dr. h. c. G. Berg)

Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Kohlenhydraten als Grundlage ihrer Anwendung zur parenteralen Ernährung*)

F. Matzkies

Mit 4 Abbildungen und 19 Tabellen

(Eingegangen am 18. April 1975)

1975



Für die parenterale Ernährung werden als Substrate die Kohlenhydrate Glukose und Fruktose sowie die Polyalkohole Sorbit und Xylit verwendet. Vor Einführung dieser Substanzen in die Infusionstherapie waren die Stoffwechselwege und teilweise auch die besonderen Wirkungen auf den Stoffwechsel bereits bekannt (23, 40, 41, 49, 52, 65, 78, 82, 90, 93).

Ziel der eigenen Untersuchungen war es, bei gesunden Erwachsenen die pharmakokinetischen Kenngrößen für jede Einzelsubstanz zu ermitteln. Solche Größen lassen sich nur dann errechnen, wenn nach intravenöser Dauerinfusion über mehrere Stunden sich für das jeweilige Substrat ein Fließgleichgewicht eingestellt hat. Die wichtigste Kenngröße ist die Höhe des jeweiligen Substratspiegels während intravenöser Dauerinfusion in der Phase des Steady state. In Kenntnis der Zufuhr rate läßt sich aus diesen beiden Parametern die totale Clearance errechnen. Die totale Clearance (Cl_{tot}) gibt diejenige Menge an, welche von 1 kg Gewebe innerhalb einer bestimmten Zeiteinheit gereinigt werden kann. Sie ist eine fiktive Größe. Nach allgemeiner Auffassung ist jedoch der Quotient aus Zufuhr rate und Substratspiegel im Steady state die wichtigste Kenngröße des Umsatzes. Ein Teil der infundierten Kohlenhydrate wird unverändert ausgeschieden. Es liegen sogenannte parallele Eliminationsvorgänge vor. Da uns nur derjenige Anteil interessierte, welcher wirklich vom Organismus umgesetzt wird, wurde der renal eliminierte Anteil gemessen. Dadurch konnte die metabolische Clearance (Cl_{met}) von der renalen Clearance (Cl_{ren}) abgetrennt werden.

Da es sich bei den Kohlenhydraten um reaktive Substrate handelt, welche Folgeprodukte (Metabolite) bilden, muß zur Messung der Kinetik auch ein Steady state der Metabolite vorhanden sein. Die Elimination durch rasche Umwandlung in Folgeprodukte und Akkumulation derselben würde hohe Clearancewerte ergeben. Diese wären jedoch kein proportionaler Parameter des Umsatzes.

Wenn über mehrere Stunden ein Fließgleichgewicht der Substrate, ihrer Folgemetabolite sowie der renalen Ausscheidung bestanden hat, kann man annehmen, daß alle Kompartimente mit dem jeweiligen Sub-

*) Herrn Professor Dr. Dr. h. c. G. Berg gewidmet.

strat voll aufgefüllt sind. Eine Elimination aus dem Blut durch Verteilung im Organismus kann also nicht mehr stattfinden. Erst unter diesen Bedingungen läßt sich die Kinetik der Elimination in idealer Weise ermitteln. Der Abfall der Blutsubstratkonzentration nach Beendigung einer sechs-stündigen intravenösen Dauerinfusion wurde daher gemessen und daraus die allgemeine Eliminationskonstante (k_2), die biologische Halbwertszeit (t_{halbe}) und die Umsatzzeit (t_{lm}) errechnet. Auch die allgemeine Eliminationskonstante läßt sich bei gleichzeitiger Erfassung der unverändert ausgeschiedenen Kohlenhydrate in eine Eliminationskonstante für die chemisch metabolische Komponente (k_{22}) und eine renale Eliminationskonstante (k_{23}) auflösen.

Werden mehrere Kohlenhydrate gleichzeitig appliziert, wäre theoretisch eine gegenseitige Beeinflussung der Verwertung möglich. Solche Vorgänge müßten sich dann durch die Änderung der metabolischen oder renalen Clearance oder Änderung der Eliminationskonstanten, der Halbwertszeiten und der mittleren Umsatzzeiten erkennen lassen. Beeinflussen mehrere gleichzeitig applizierte Kohlenhydrate sich gegenseitig in ihrem Umsatz nicht, so bleiben die pharmakokinetischen Kenngrößen in denselben Größenordnungen, wie sie nach alleiniger Applikation des Kohlenhydrates gefunden werden. Im allgemeinen wird sich eine Verminderung des Umsatzes in einem Ansteigen der Blutsubstratkonzentration und der Folgemetaboliten kenntlich machen. Mit dieser Methode wäre auch eine Umsatzsteigerung zu erfassen, welche sich am Absinken der Konzentration im Fließgleichgewicht erkennen läßt. Diese Aussage hat jedoch nur dann Gültigkeit, wenn die renale Elimination sich nicht ändert.

Probanden und Methoden

Zur Ermittlung der pharmakokinetischen Kenngrößen wurden intravenöse Dauerinfusionen an 84 gesunden erwachsenen Männern durchgeführt. Zu Beginn, während und am Ende der Infusion sowie teilweise bis zu 48 Stunden danach wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Parameter gemessen (Tab. 1). Im allgemeinen wurden 10%ige elektrolytfreie Kohlenhydratlösungen verwendet. Sie wurden intravenös über eine Rollpumpe zugeführt.

Im einzelnen wurden folgende Substrate untersucht:

1. Glukose

Die intravenöse Dauerinfusion erfolgte mit der Zufuhrtrate von 0,125 g/kg/h ($n = 4$) und 0,75 g/kg/h ($n = 4$). Bei einem Probanden wurde das Verhalten des Stoffwechsels nach Applikation von 0,75 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden untersucht.

2. Sorbit

Die Zufuhrtraten für Sorbit betrugen 0,25 g/kg/h ($n = 4$), 0,375 g/kg/h ($n = 4$), 0,5 g/kg/h ($n = 4$) und 0,75 g/kg/h ($n = 1$) über einen Zeitraum von 6 Stunden. Ein weiterer Proband erhielt 0,5 g/kg/h über einen Zeitraum von 9 Stunden, ein Proband 0,25 g/kg/h 12 Stunden appliziert.

3. Fruktose

Fruktose wurde in einer Dosierung von 0,25 g/kg/h ($n = 4$), 0,5 g/kg/h ($n = 4$) und 0,75 g/kg/h ($n = 4$) über einen Zeitraum von sechs Stunden appliziert. Bei einem Probanden wurde über einen Zeitraum von 12 Stunden die Zufuhrtrate 0,25 g/kg/h infundiert.

Tab. 1. Bestimmungsmethoden

Substrate	Literatur
Glukose	<i>Schmidt, S. H.</i> , Klin. Wschr. 39 , 1244 (1961).
Fruktose	<i>Schmidt, S. H.</i> , Klin. Wschr. 39 , 1244 (1961).
Xylit	<i>Gauchel, F. D., G. Wagner, K. H. Bäßler</i> , Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 9 , 25 (1971).
Sorbit	wie Xylit.
Oxalsäure	<i>Hodgkinson, A., A. Williams</i> , Clin. Chim. Acta 36 , 127 (1972).
pH, pCO ₂	<i>Siggaard-Andersen, O.</i> , Scand. J. clin. Lab. Invest. 14 , 598 (1962).
Insulin	<i>Yalow, R. S., A. Berson</i> , J. clin. Invest. 39 , 1157 (1960).
Laktat	<i>Hohorst, H. J.</i> in <i>H. U. Bergmeyer</i> , Methoden der enzymatischen Analyse, S. 1425 (Weinheim 1970).
Pyruvat	<i>Czok, R., W. Lamprecht</i> in <i>H. U. Bergmeyer</i> , Methoden der enzymatischen Analyse, S. 1407 (Weinheim 1970).
Freie Fettsäuren	<i>Duncombe, W. G.</i> , Clin. chim. Acta 9 , 122 (1964).
SGOT, SGPT	<i>Bergmeyer, H. U., E. Bernt</i> in <i>H. U. Bergmeyer</i> , Methoden der enzymatischen Analyse, S. 685 (Weinheim 1970).
Harnsäure	<i>Zöllner, N.</i> , Z. klin. Chem. 1 , 178 (1963).
Bilirubin	<i>Jendrassik, L.</i> , Biochem. Z. 297 , 81 (1938).
Phosphat	<i>Zilversmit, D. B.</i> , J. Lab. clin. Med. 35 , 155 (1950).

4. Xylit

Die Dosierungen für Xylit über einen Zeitraum von 6 Stunden betrugen 0,125 g/kg/h ($n = 4$), 0,25 g/kg/h ($n = 4$), 0,375 g/kg/h ($n = 4$) und 0,5 g/kg/h ($n = 4$). Die Zufuhr rate von 0,25 g/kg/h wurde bei einem Probanden auf 9, bei einem weiteren Probanden auf 12 Stunden ausgedehnt. Ein Proband erhielt 0,125 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden.

5. Kohlenhydratkombinationslösungen

Eine Kohlenhydratkombinationslösung, bestehend aus Fruktose, Glukose und Xylit, gemischt im Verhältnis 2:1:1, wurde über einen Zeitraum von 6 Stunden bei 4 Probanden in einer Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h appliziert. In einer weiteren Untersuchungsreihe erhielten 6 Probanden dieselbe Dosierung über einen Zeitraum von 12 Stunden. Bei 8 Probanden wurde die beschriebene Kohlenhydratkombinationslösung in einer Dosierung von 0,6 g/kg/h gleichzeitig mit Aminosäuren in einer Zufuhr rate von 0,1 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden infundiert.

Zur Beurteilung von Stoffwechselwirkungen bei hochdosierter Kurzzeitin-fusion wurde Sorbit in einer Dosierung von 1,5 g/kg/h über 1 Stunde ($n = 10$) und die Kohlenhydratkombinationslösung, bestehend aus Fruktose, Glukose und Xylit, in einer Dosierung von 1,5 g/kg/h ebenfalls über einen Zeitraum von einer Stunde appliziert. Die Stoffwechseländerungen zu Beginn sowie am In-fusionsende und außerdem eine und zwei Stunden nach Absetzen der Infusion wurden untersucht.

Zur Messung der Elektrolyt- und Oxalsäureausscheidung nach Applikation von Xylit und Glukose wurden je 6 Probanden Xylit oder Glukose in einer Dosierung von 0,25 g/kg/h über einen Zeitraum von sechs Stunden appliziert.

Die totale Clearance (Cl_{tot}) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$Cl_{tot} = \frac{V}{y} \text{ (ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) \quad [1]$$

Dabei bedeutet V = Infusionsgeschwindigkeit in mg/kg/min,
 y = Substratspiegel in mg/ml⁻¹ im Steady state.

Ein Teil der Kohlenhydrate wird unverändert ausgeschieden. Zur Berechnung der metabolischen Clearance (Cl_{met}) mußte daher die renal eliminierte Menge berücksichtigt werden.

$$Cl_{met} = \frac{V-V'}{y} \text{ (ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) \quad [2]$$

Dabei bedeutet V' = Ausscheidung in mg/kg/min im Steady state.

Die allgemeine Eliminationskonstante (k_2) im Anschluß an die intravenöse Dauerinfusion wurde nach folgender Formel berechnet:

$$k_2 = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1} \text{ (h}^{-1}) \quad [3]$$

Dabei bedeutet $\ln y_1$ = der natürliche Logarithmus der Substratkonzentration im Fließgleichgewicht am Infusionsende in mg/100 ml,
 $\ln y_2$ = der natürliche Logarithmus des Substratspiegels nach Absetzen der Infusion zum Zeitpunkt t_2 in mg/100 ml.
 $t_2 - t_1$ = das Zeitintervall zwischen den Werten y_1 und y_2 in Stunden.

Aus der allgemeinen Eliminationskonstanten k_2 lassen sich die biologische Halbwertszeit (t_{halbe}) und die Umsatzzeit (t_{ml}) berechnen.

$$t_{halbe} = \frac{\ln 2}{k_2} \text{ [h]} \quad [4]$$

$$t_{ml} = \frac{1}{k_2} \text{ [h]} \quad [5]$$

Für die Ermittlung der Eliminationskonstanten bei bestehenden Ausgangswerten muß die Formel 3 umgeformt werden. Sie lautet dann:

$$k_2 = \frac{\ln (y_1 - y_B) - \ln (y_2 - y_B)}{t_2 - t_1} \text{ [h}^{-1}] \quad [6]$$

Dabei bedeutet y_B = die basale Konzentration eines Substrates in mg/100 ml.

Sollte jedoch y_B unter y_2 absinken, würde die Berechnung nicht korrekt sein. In solchen Fällen wurde der k_2 -Wert nach der Formel 3 ermittelt. Außerdem wurde in allen Fällen der k_2 -Wert über die graphische Darstellung auf halb-logarithmischem Papier errechnet. Die Formel 4 läßt sich so umformen, daß die Kenntnis der graphisch ermittelten biologischen Halbwertszeit genügt, um den k_2 -Wert zu berechnen.

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{halbe}} \text{ [h}^{-1}] \quad [7]$$

Ein Teil der Kohlenhydrate wird unverändert renal eliminiert. Dies gilt insbesondere für Fruktose, Sorbit und Xylit. Es liegen sogenannte parallele Eli-

minationsvorgänge vor. Die Berechnung der Eliminationskonstanten für die chemisch-metabolische Funktion erfolgte nach folgender Formel:

$$k_{22} = \frac{k_2 \cdot (D - D')}{D} [h^{-1}] \quad [8]$$

Dabei bedeutet D = Gesamtdosis des verabreichten Stoffes in mg/kg,
D' = gesamte eliminierte Menge in mg/kg.

Nach Berechnung der metabolischen Eliminationskonstanten (k_{22}) läßt sich auch die renale Eliminationskonstante (k_{23}) ermitteln.

$$k_{23} = k_2 - k_{22} [h^{-1}] \quad [9]$$

Statistische Auswertung

Für alle Fallzahlen unter 6 wurde der Mittelwert sowie der Maximal- und Minimalwert angegeben. Für größere Fallzahlen wurde zunächst mit dem *Komogoroff-Smirnow*-Test die Form der Verteilung überprüft. Waren die Zahlenreihen nicht normal verteilt, wurde als mittlerer Wert der Median sowie das obere und untere Dezil angegeben, sonst das arithmetische Mittel und die Standardabweichung. Falls zwei oder mehrere Mittelwerte verbundener oder unverbundener Stichproben auf signifikante Unterschiede geprüft werden sollten, wurde der nach Fallzahl und Verteilungsform jeweils angepaßte Test verwendet (81).

Ergebnisse

Glukose

Nach sechsständiger Dauerinfusion von Glukose in einer Dosierung von 125 mg/kg/h kam es zu keiner Störung des Glukosestoffwechsels. Bereits ab der 15. Minute nach Infusionsbeginn stellte sich ein konstanter Blutspiegel für Glukose ein, der nur 14,8 mg/100 ml über dem Ausgangswert lag. Nach Absetzen der Infusion wurden die Ausgangswerte in drei von vier Fällen unterschritten. Die totale Clearance liegt im Mittel bei 14,7 mg/kg/min. Eine Berechnung des k-Wertes unter Abzug der basalen Konzentrationen war unter diesen Bedingungen nicht durchzuführen. Es wurde daher zunächst die biologische Halbwertszeit graphisch im halb-

Tab. 2. Biokinetische Meßdaten nach Glukosedauerinfusion bei gesunden Männern. Angegeben ist der Mittelwert sowie größter und kleinster Wert aus je 4 Einzelwerten.

	Dosierung in mg · kg ⁻¹ · Std. ⁻¹	
	125	750
Substratspiegel im Steady state mg/100 ml	99 (93–103)	149 (135–154)
Differenz der Steady-state-Konzentration zum Ausgangswert mg/100 ml	15 (11–19)	64 (61–71)
totale Clearance ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹	14,7 (11,3–18,8)	19,2 (17,1–20,4)
allgemeine Eliminationskonstante (k_2) Std. ⁻¹	0,47 (0,21–0,77)	1,88 (1,17–2,31)
biologische Halbwertszeit (t_{halbe}) Std.	1,85 (0,9–3,37)	0,40 (0,30–0,59)
Umsatzzeit (t_{m1}) Std.	2,47 (1,30–4,06)	0,57 (0,43–0,86)

logarithmischen Papier ermittelt und daraus nach Formel 4 der k_2 -Wert errechnet. Die biologische Halbwertszeit war wegen des flachen Abfalls der Kurve mit 1,85 (0,93–3,37) Stunden sehr lang, während die k_2 -Werte mit 0,47 (0,21–0,77)/Stunde entsprechend tief lagen (Tab. 2).

Nach Dauerinfusion von 750 mg/kg/h kommt es zu Beginn und nach Absetzen der Infusion zu Schwankungen der Blutzuckerwerte. Zu Infusionsbeginn steigt der Blutzuckerwert auf 218 mg/100 ml nach 30 Minuten

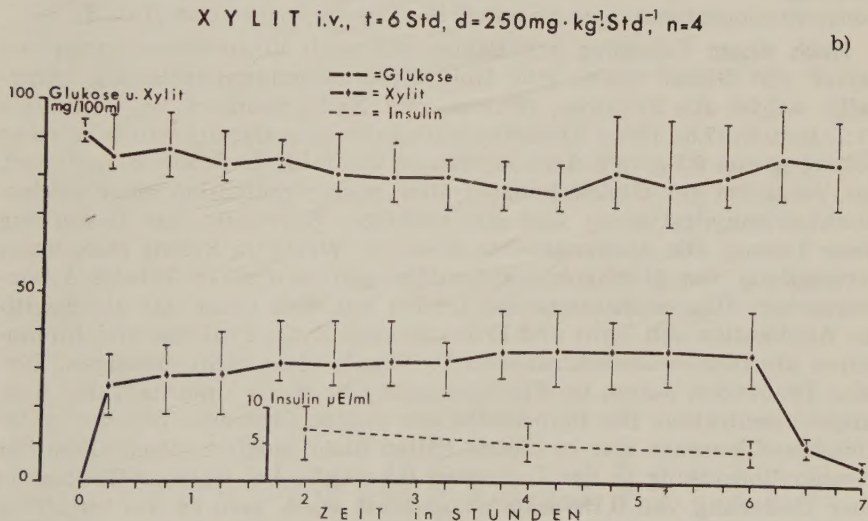
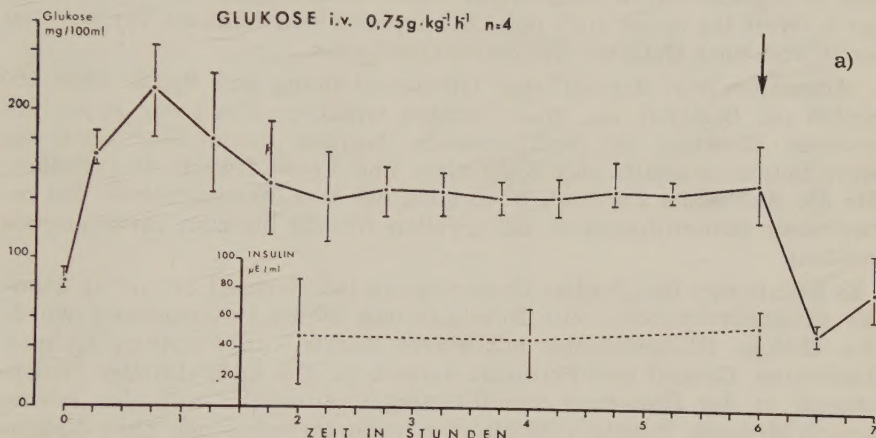


Abb. 1

- a) Verhalten von Glukose nach intravenöser Dauerinfusion von Glukose bei gesunden Männern, Pfeil = Infusionsende.
- b) Verhalten von Glukose und Xylit nach sechsständiger Xylitinfusion. Die Blutzuckersenkung 4 Std. und 15 Min. nach Infusionsende ist signifikant $p < 0,05$. Auf beiden Abbildungen wurden Mittelwert sowie Minimal- und Maximalwert aus je 4 Einzeluntersuchungen angegeben.

Infusionsdauer rasch an. Erst nach der 135. Minute stellt sich ein Fließgleichgewicht mit einem Blutzuckerwert von 149 (135–153) mg/100 ml ein (Abb. 1 a). Am Infusionsende fällt der Glukosespiegel rasch ab, zum Teil auf hypoglykämische Werte. Klinische Symptome einer Hypoglykämie wurden in einem Fall beobachtet.

Wegen des raschen Abfalls des Blutzuckerspiegels weit unter den Ausgangswert von 30 Minuten nach Infusionsende betrug die graphisch ermittelte biologische Halbwertszeit unter diesen Bedingungen nur 0,4 Stunden. Der k_2 -Wert lag daher auch mit $1,8 \text{ Stunden}^{-1}$ sehr hoch im Vergleich zu den Werten nach Gabe von 125 mg/kg Glukose i.v.

Abgesehen von der initialen Glukoseerhöhung auf Werte über 200 mg/100 ml, begleitet von einer leichten Glukosurie und der hypoglykämischen Reaktion am Infusionsende, wurden keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts, des Elektrolyt- und Fettstoffwechsels gefunden. Wie die Abbildung 1 a zeigt, blieb auch die Insulinkonzentration bei intravenöser Dauerinfusion ab der zweiten Stunde bis zum Infusionsende konstant.

Es konnte nun bei gleicher Dosierung die Infusionszeit bis auf 12 Stunden verlängert werden. Zur Durchführung dieser Untersuchung wurde eine 20%ige Glukoselösung mit einem Zusatz von Natrium, Kalium, Magnesium, Chlorid und Phosphat hergestellt. Die zwölfstündige Dauerinfusion in der Dosierung von 0,75 g/kg/h wurde bis auf eine leichte hypoglykämische Reaktion 30 Minuten nach Infusionsende ohne Nebenwirkungen vertragen. Auch blutchemisch zeigten sich keine wesentlichen Konzentrationsänderungen einzelner Stoffwechselfparameter (Tab. 3).

Nach einem Vorschlag von Bäßler und nach Voruntersuchungen von Bäßler und Bickel wurde eine Kohlenhydratkombinationslösung hergestellt, welche aus Fruktose, Glukose und Xylit, gemischt im Verhältnis 2:1:1, besteht (7,8). Diese Kohlenhydratkombinationslösung wurde in einer Dosierung von 0,5 g/kg/h über Zeiträume von 6 bis 12 Stunden appliziert. Das Verhalten der Glukosekonzentration nach Applikation einer solchen Mischkohlenhydratlösung war ein wichtiges Kriterium zur Bewertung dieser Lösung. Die Ausgangswerte sowie die Werte im Steady state unter Verwendung von Mischkohlenhydratlösungen werden in Tabelle 4 wiedergegeben. Überraschenderweise fanden wir, daß unter der gleichzeitigen Applikation von Xylit und Fruktose oder Xylit, Fruktose und Aminosäuren die Glukosekonzentrationen im Steady state nicht ansteigen. Einzelne Probanden hatten im Fließgleichgewicht Werte unterhalb der Ausgangskonzentration. Die Berechnung der totalen Clearance und der metabolischen Clearance war in diesen Fällen nicht möglich. Nach Gabe der Kombinationslösung in der Dosierung 0,5 g/kg/h, bei welcher Glukose in einer Dosierung von 0,125 g/kg/h zugeführt wird, kam es nur zu einem Anstieg der Glukosekonzentration um rund 5 mg/100 ml über den Ausgangswert. Bei alleiniger Applikation von Glukose in dieser Dosierung betrug der Anstieg dagegen 13 mg/100 ml. Unter Verwendung derselben Kombinationslösung unter Zulage von Aminosäuren erhöhte sich der Blutglukosespiegel nur um 2 mg/100 ml. Berechnet man die totale Clearance für die Mittelwerte, dann liegt der Wert nach Applikation der Mischkohlenhydratlösung mit 41,6 ml/kg/min fast dreimal so hoch wie nach Gabe

Tab. 3. Verhalten des Säure-Basen-Status, des Laktats und Pyruvats sowie von Harnsäure, Bilirubin, freien Fettsäuren und der Elektrolyte nach Infusion von Glukose über 12 Stunden in einer Dosierung von 0,75 g/kg/Stunde. Es wurde eine 20%ige Lösung mit einem Elektrolytzusatz von 45 mval/l Natrium, 50 mval/l Kalium, 5 mval/l Magnesium, 50 mval/l Chlor, 30 mval/l H_2PO_4 und 20 mval/l Azetat verwendet. Die Gesamtdosis betrug 630 g. Wasserbilanz + 339 ml.

		Zeit nach Infusionsbeginn in Stunden									
		0	3	6	9	10½	12	13	24	48	
Glukose	mg/100 ml	63	109	122	124	127	127	40	—	—	
pH		7,38	—	7,39	7,38	7,39	7,39	7,365	—	—	
pCO ₂	mm Hg	43,5	—	41,5	43,0	40,0	40,8	45,5	—	—	
Akt. Bikarbonat	mval/l	21,6	—	23,0	22,0	23,9	23,5	25,5	—	—	
Laktat	mg/100 ml	6,6	—	8,7	7,6	7,6	7,2	11,9	—	—	
Pyruvat	mg/100 ml	0,47	—	0,08	0,09	0,07	0,08	0,39	—	—	
Bilirubin	mg/100 ml	0,52	—	0,67	0,77	0,81	0,84	0,80	0,43	0,39	
SGOT	mU	6,7	—	6,7	4,5	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	
SGPT	mU	6,7	—	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	
Harnsäure	mg/100 ml	3,63	—	3,01	3,97	3,90	3,97	4,58	3,01	3,69	
Freie Fettsäuren	mval/l	0,31	—	0,14	0,14	0,14	0,09	0,31	—	—	
Natrium	mval/l	141	141	142	139	139	130	135	133	133	
Kalium	mval/l	4,1	3,6	3,8	3,7	3,7	3,7	3,9	4,3	4,3	
Chlorid	mval/l	111	112	110	110	110	110	111	109	108	
Anorg. Phosphor	mg/100 ml	4,62	5,65	6,80	6,80	6,92	7,05	5,77	4,61	4,61	

von 0,75 g/kg/h Glukose (Tab. 4). Wird die Kohlenhydratkombinationslösung zusammen mit 0,1 mg/kg/h Aminosäuren infundiert, errechnet sich wegen des geringen Blutzuckeranstiegs eine totale Clearance mit dem unwahrscheinlich hohen Wert von 104 ml/kg/min. Auch hier konnte wegen des Absinkens der Glukosewerte unter den Ausgangswert nur eine mittlere totale Clearance bestimmt werden. Unter der Bedingung, daß der Blutzucker überhaupt nicht ansteigt, wäre die totale Clearance nur noch von der Zufuhrgröße abhängig. Für die Zufuhrgeschwindigkeit 125 mg/kg/h könnte die totale Clearance unter der Annahme eines Blutzuckeranstiegs von 1 mg/100 ml einen theoretischen Wert von 203 ml/kg/min erreichen. Kommt es trotz intravenöser Dauerinfusion von Glukose

Tab. 4. Glukosekonzentrationen und totale Clearance nach intravenöser Dauerinfusion von Glukose und Kohlenhydratkombinationslösungen bei gesunden Männern. n = Fallzahl. y = Glukosekonzentration im Steady state. y_A = Ausgangskonzentration. Cl_{tot} = Totale Clearance. Angegeben sind Mittelwert sowie kleinster und größter Wert.

Substrat	Dosierung $g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$	n	y_A mg/100 ml	y mg/100 ml	Cl_{tot} $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$
Glukose	0,125	4	84 (82–90)	97 (93–102)	14,7 (11,6–18,7)
Glukose	0,250	6	86 (79–94)	127 (112–148)	11,7 (6,0–16)
Glukose	0,750	4	85 (80–94)	149 (135–153)	19,9 (17,7–24,4)
Fruktose	0,250	4	81 (75–89)	71 (66–76)	—
+ Xylit	0,250				
Glukose	0,125	4	85 (77–93)	90 (79–97)	siehe Text
+ Xylit	0,125				
+ Fruktose	0,250				
Glukose	0,125	8	91 (83–102)	93 (80–106)	siehe Text
+ Xylit	0,125				
+ Fruktose	0,250				
+ Aminosäuren	0,100				

in Kombination mit anderen Kohlenhydraten jedoch zu Steady-state-Werten, welche unter der Ausgangskonzentration liegen, müßte die totale Clearance noch höhere Werte annehmen. Das rasche Verschwinden der infundierten Glukose aus dem Blut bei gleichzeitiger Infusion von Fruktose oder Xylit kann nach eigenen Untersuchungen nicht durch eine vermehrte Bereitstellung von Insulin erklärt werden. Auch eine überschießende renale Elimination scheidet aus. Unter Zufuhr von Glukose in einer Dosierung von 0,25 g/kg/h fand sich eine renale Elimination von nur $6,4 \pm 2,4$ mg/h ($n = 6$). Unter Gabe einer Kombinationslösung, bestehend aus Glukose, Xylit, Fruktose und Aminosäuren, betrug die renale Ausscheidung dagegen $7,44 \pm 1,9$ mg/h ($n = 7$). Beide Werte entsprechen der normalen Glukoseausscheidung bei gesunden Erwachsenen. Der fehlende Substratanstieg nach Glukosezufuhr in Kombination mit Fruktose und Xylit läßt sich daher nur auf eine erhöhte Verwertung zurückführen, welche von Insulin unabhängig sein muß.

Tab. 5. Verhalten des Säure-Basen-Status, des Laktats und Pyruvats sowie von Harnsäure, Bilirubin, freien Fettsäuren und der Elektrolyte nach Infusion von Sorbit über 9 Stunden in einer Dosierung von 0,5 g/kg/Stunde. Es wurde eine 20%ige Lösung mit einem Elektrolytzusatz von 45 mval/l Natrium, 50 mval/l Kalium, 5 mval/l Magnesium, 50 mval/l Chlor, 30 mval/l H_2PO_4 und 20 mval/l Azetat verwendet. Die Gesamtdosis betrug 315 g. Wasserbilanz + 500 ml.

		Zeit nach Infusionsbeginn in Stunden							
		0	3	6	9	9½	10½	24	48
Sorbit	mg/100 ml	0	44,7	47,1	75,9	77,4	27,4	—	—
Glukose	mg/100 ml	71	63	79	85	68	76	—	—
pH		7,405	—	7,40	7,38	—	—	—	—
pCO ₂	mm Hg	37,5	—	38,5	40,0	—	—	—	—
Akt. Bikarbonat	mval/l	23,1	—	23,5	23,2	—	—	—	—
Laktat	mg/100 ml	10,0	—	17,0	19,6	17,4	10,2	—	—
Pyruvat	mg/100 ml	0,70	—	0,35	0,53	0,45	0,60	—	—
Bilirubin	mg/100 ml	0,52	—	0,82	1,11	1,31	1,22	1,14	0,43
SGOT	mU	13,5	—	18,0	13,5	13,5	11,2	31,4	22,4
SGPT	mU	11,2	—	9,0	6,7	9,0	9,0	9,0	13,5
Harnsäure	mg/100 ml	6,02	—	7,11	7,39	6,64	7,73	6,50	6,16
Natrium	mval/l	146	141	140	137	143	148	148	143
Kalium	mval/l	4,5	4,1	4,0	4,0	4,0	4,2	3,8	3,9
Chlorid	mval/l	107	—	109	105	106	111	112	—
Anorg. Phosphor	mg/100 ml	4,32	5,91	5,09	5,53	5,53	4,87	4,78	4,13

Sorbit

Zur Ermittlung der Stoffwechselwirkungen von Sorbit wurde das Substrat zwölf Probanden in den Dosierungen von 0,25 bis 0,5 g/kg/h über einen Zeitraum von sechs Stunden infundiert. Bei keinem Probanden traten Nebenwirkungen auf. Erst bei Erhöhung der Zufuhr rate auf 0,75 g/kg/h kam es bei einem Probanden zu Übelkeit und Erbrechen. Als Zeichen der mangelhaften Verwertung von Sorbit stieg die Sorbitkonzentration kontinuierlich bis zum Infusionsende an (20). Als oberer Grenzwert für die intravenöse Dauerinfusion wurde daher zunächst die Dosis 0,5 g/kg/h angenommen. Nach Dauerinfusion von Sorbit in dieser Dosierung kam es bei einem Probanden in der neunten Stunde ebenfalls zu Übelkeit und Erbrechen. Auch hier hatte sich ab der sechsten Stunde für die Sorbitkonzentration kein Fließgleichgewicht mehr eingestellt (Tab. 5). Zwischen dem Blutspiegel von Sorbit und der Ausscheidung bestehen im Konzentrationsbereich zwischen 20 und 50 mg lineare Beziehungen, d. h., mit höherer Substratkonzentration kommt es auch zu einer steigenden Sorbitausscheidung (Tab. 6). Bei der intravenösen Dauerinfusion von 0,5 g/kg/h wurden 46,7 mg/kg/h Sorbit ausgeschieden. Bei einer Zufuhr rate von 0,375 g/kg/h betrug die Ausscheidung 35,2 mg/kg/h und bei einer solchen von 0,25 g/kg/h nur noch 29,4 mg/kg/h (Tab. 6). Wird ein Körpergewicht von 70 kg zugrunde gelegt, werden nach Zufuhr rates von 375 mg/kg/h bereits 2,46 g Sorbit pro Stunde und bei einer solchen von 0,5 g/kg/h 3,27 g/h Sorbit ausgeschieden. Bei Verlängerung der Infusionszeit auf 12 Stunden würde dadurch eine Sorbitausscheidung von

Tab. 6. Biokinetische Meßdaten nach Sorbit bei gesunden Männern. Angegeben sind der Mittelwert sowie größter und kleinster Wert aus je 4 Einzelwerten in jeder Gruppe.

	Dosierung in mg · kg ⁻¹ · Std. ⁻¹		
	250	375	500
Substratspiegel im Steady state mg/100 ml	25 (19–27)	35 (30–44)	43 (33–49)
totale Clearance ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹	17,3 (15,0–21,5)	18,3 (14,1–21,0)	19,9 (16,9–24,7)
metabolische Clearance ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹	15,3 (13,4–18,3)	16,3 (12,4–19,9)	17,0 (14,8–21,4)
allgemeine Eliminationskonstante (k _e) Std. ⁻¹	1,32 (0,72–1,84)	1,60 (1,40–1,78)	1,78 (1,36–2,21)
metabolische Eliminationskonstante (k ₂₂) Std. ⁻¹	1,15 (0,63–1,62)	1,44 (1,22–1,58)	1,58 (1,17–1,84)
renale Eliminationskonstante (k ₂₃) Std. ⁻¹	0,17 (0,09–0,22)	0,16 (0,12–0,20)	0,20 (0,17–0,22)
biologische Halbwertszeit (t _{halbe}) Std.	0,59 (0,37–0,96)	0,43 (0,38–0,43)	0,40 (0,31–0,50)
mittlere Umsatzzeit (t _{m1}) Std.	0,85 (0,54–1,38)	0,63 (0,56–0,63)	0,58 (0,47–0,73)
Ausscheidung mg · kg ⁻¹ · Std. ⁻¹	29,4 (26,6–35,7)	35,2 (29,7–45,2)	46,7 (40,4–49,9)

Tab. 7. Verhalten des Säure-Basen-Status, des Laktats und Pyruvats sowie von Harnsäure, Bilirubin, freien Fettsäuren und der Elektrolyte nach Infusion von Sorbit über 12 Stunden in einer Dosierung von 0,25 g/kg/Stunde. Es wurde eine 20%ige Lösung mit einem Elektrolytzusatz von 45 mval/l Natrium, 50 mval/l Kalium, 5 mval/l Magnesium, 50 mval/l Chlor, 30 mval/l H_2PO_4 und 20 mval/l Azetat verwendet. Die Gesamtdosis betrug 210 g. Wasserbilanz -634 ml.

		Zeit nach Infusionsbeginn in Stunden								
		0	3	6	9	10½	12	13	24	48
Sorbit	mg/100 ml	0	19,5	19,2	19,9	20,0	18,9	9,0	—	—
Glukose	mg/100 ml	102	97	100	92	99	98	91	—	—
pH		7,39	—	7,385	7,40	—	7,40	7,41	—	—
pCO ₂	mm Hg	47,0	—	41,0	40,	—	40,0	39,5	—	—
Akt. Bikarbonat	mval/l	20,4	—	23,0	24,0	—	24,4	24,4	—	—
Laktat	mg/100 ml	8,5	—	8,7	8,8	—	9,6	6,2	—	—
Pyruvat	mg/100 ml	0,52	—	0,23	0,26	—	0,35	0,39	—	—
Bilirubin	mg/100 ml	0,59	—	0,63	0,56	—	0,56	0,65	0,39	0,44
SGOT	mU	15,7	—	11,2	9,0	9,0	11,2	13,5	18,0	13,5
SGPT	mU	6,7	—	4,5	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	11,2
Harnsäure	mg/100 ml	5,47	—	4,31	3,49	4,51	4,51	—	5,20	5,27
Natrium	mval/l	137	137	137	139	137	137	172	137	—
Kalium	mval/l	4,9	4,2	4,1	4,1	4,0	4,0	4,4	4,3	4,0
Chlorid	mval/l	111	—	115	113	—	103	110	111	—
Anorg. Phosphor	mg/100 ml	3,61	4,18	4,76	4,76	4,51	4,84	3,69	3,86	3,61

rund 40 g pro Person auftreten. Eine solche Kohlenhydratelimination entspricht den Verhältnissen, wie sie beim Diabetes gefunden werden. Da eine überhöhte Kohlenhydratausscheidung gleichzeitig zu einem Elektrolyt- und Wasserverlust führen kann, wählten wir als oberen Grenzwert für die intravenöse Dauerinfusion die Zufuhr rate von 0,25 g/kg/h. Unter diesen Bedingungen mußte man mit einer Ausscheidung von rund 2 g Sorbit pro Stunde rechnen. Die Verlängerung der Infusionszeit auf 12 Stunden wurde ohne Komplikationen vertragen. Die gemessenen blutchemischen Parameter verändern sich nicht (Tab. 7).

Die totale Clearance für Sorbit lag zwischen 17 und 20 ml/kg/min. Wegen der gleichzeitig einsetzenden Sorbitausscheidung liegt die metabolische Clearance in Abhängigkeit von der Dosierung zwischen 15 und 17 ml/kg und Minute. Die allgemeine Eliminationskonstante steigt mit Zunahme der Dosierung leicht an. Sie liegt zwischen 1,3 und 1,8. Auch die metabolische Eliminationskonstante (k_{22}) erhöht sich von 1,2 auf 1,6 h⁻¹, während die renale Elimination sich unabhängig von der Dosierung zwischen 0,17 und 0,2 h⁻¹ bewegt. Die biologische Halbwertszeit für Sorbit steigt mit zunehmender Dosierung leicht an. Sie liegt zwischen 0,4 und 0,59 Stunden. Die Umsatzzeit verhält sich parallel zur biologischen Halbwertszeit; sie liegt in der unteren Dosierung bei 0,85, in der höheren Dosierung bei 0,58 Stunden (Tab. 6). Bei der Überprüfung der Verteilung sämtlicher Einzelwerte zeigte es sich, daß trotz unterschiedlicher Dosierung die

Tab. 8. Biokinetische Kenngrößen von Fruktose nach sechsständiger intravenöser Dauerinfusion. Angegeben sind Mittelwert und Minimalwert sowie Maximalwert jeder Gruppe aus je 4 Probanden. Zur Berechnung wurden die Substratkonzentrationen im Vollblut verwendet.

	Dosierung in mg · kg ⁻¹ · Std. ⁻¹		
	250	500	750
Substratspiegel im Steady state mg/100 ml	26 (22–30)	51 (42–59)	75 (65–86)
totale Clearance ml · kg ⁻¹ · min	16,2 (13,2–19,8)	16,7 (14,1–19,9)	16,9 (14,4–19,1)
metabolische Clearance ml · kg ⁻¹ · min	16,1 (13,2–19,6)	16,1 (13,9–19,5)	16,4 (13,9–18,6)
allgemeine Eliminationskonstante (k_2) Std. ⁻¹	3,22 (2,88–3,69)	2,85 (2,49–3,10)	2,81 (2,28–3,58)
metabolische Eliminationskonstante (k_{22}) Std. ⁻¹	3,21 (2,85–3,68)	2,75 (2,44–3,01)	2,70 (2,22–3,47)
renale Eliminationskonstante (k_{23}) Std. ⁻¹	0,02 (0,01–0,03)	0,08 (0,03–0,17)	0,11 (0,09–0,14)
biologische Halbwertszeit (t_{halbe}) Std.	0,22 (0,19–0,24)	0,25 (0,22–0,28)	0,28 (0,19–0,30)
mittlere Umsatzzeit (t_{m1}) Std.	0,31 (0,27–0,35)	0,35 (0,32–0,40)	0,37 (0,28–0,44)
Ausscheidung mg · kg ⁻¹ · Std. ⁻¹	1,68 (0,61–3,15)	15,38 (0,61–28,94)	27,62 (19,29–39,96)

Werte für die Clearance und die Eliminationskonstanten normal verteilt waren, d. h., sie können aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit stammen. Es war daher zulässig, für alle Fälle einen gemeinsamen Mittelwert zu bilden (Tab. 19).

FRUKTOSE i.v.



FRUKTOSE, GLUKOSE, XYLIT i.v.

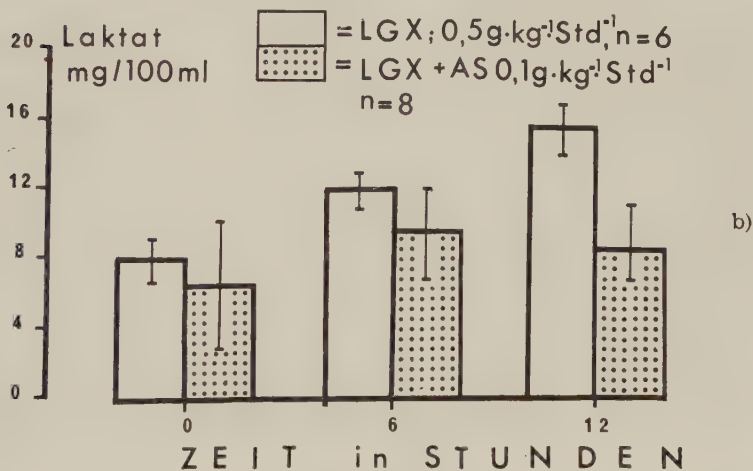


Abb. 2

- a) Änderungen der Laktatkonzentration nach Fructose-Infusion in verschiedener Dosierung. Nach $0,25 \text{ g/kg/h}$ bleibt der Laktatblutspiegel konstant.
- b) Änderungen der Laktatkonzentration nach Infusion einer Kohlenhydratkombinationslösung, bestehend aus Laevulose, Glukose und Xylit mit und ohne Zusatz von Aminosäuren. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Tab. 9. Verhalten des Säure-Basen-Status, des Laktats und Pyruvats sowie von Harnsäure, Bilirubin, freien Fettsäuren und der Elektrolyte nach Infusion von Fruktose über 12 Stunden in einer Dosierung von 0,25 g/kg/Stunde. Es wurde eine 20%ige Lösung mit einem Elektrolytzusatz von 45 mval Natrium, 50 mval Kalium, 5 mval Magnesium, 50 mval Chlor, 30 mval H_3PO_4 , 20 mval Azetat verwendet. Die Gesamtdosis betrug 210 g Fruktose. Wasserbilanz + 607 ml.

	Zeit nach Infusionsbeginn in Stunden								
	0	3	6	9	10½	12	13	24	48
Fruktose									
Glukose	mg/100 ml	21	13	21	22	23	6	—	—
pH	69	69	71	75	79	80	72	—	—
pCO ₂	7,40	—	7,40	7,38	7,38	7,37	7,37	—	—
Akt. Bikarbonat	37,5	—	38,5	40,0	39,5	40,5	40,5	—	—
Laktat	23,0	—	23,5	23,0	22,8	22,4	22,4	—	—
Pyruvat	6,7	—	10,8	13,5	21,3	22,3	19,6	—	—
Bilirubin	0,57	—	0,65	0,83	1,07	1,04	0,57	—	—
SGOT	0,51	—	0,67	0,99	1,03	1,14	1,21	0,56	0,30
SGPT	13,5	—	13,5	15,7	15,7	11,2	9,0	15,7	13,5
Harnsäure	6,7	—	4,5	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Freie Fettsäuren	4,51	—	4,45	4,65	3,90	3,35	3,63	2,87	4,24
Natrium	0,12	—	0,23	0,42	0,30	0,29	0,57	—	—
Kalium	141	137	141	133	130	135	135	138	138
Chlorid	4,5	4,8	4,7	4,0	3,8	4,1	4,1	4,1	4,6
Anorg. Phosphor	112	114	113	112	112	112	112	113	115
	3,0	4,62	4,74	4,39	4,16	3,93	3,93	4,27	3,23

Fruktose

Je vier Probanden erhielten zunächst Fruktose in Dosierungen zwischen 0,25 und 0,75 g/kg/h über einen Zeitraum von sechs Stunden infundiert. Für alle Dosierungsbereiche ergab sich ein Steady state für die Fruktosekonzentration (Tab. 8). Eine halbe Stunde und eine Stunde nach Absetzen der Infusion wurden die Substratkonzentrationen erneut gemessen. Diese Versuchsanordnung erlaubte es, die biokinetischen Kenngrößen für Fruktose zu berechnen (Tab. 8). Die Fruktoseausscheidung blieb auch bei sehr hoher Dosierung mit 27,6 mg/kg/h noch gering (Tab. 8). Klinische Beschwerden traten nicht auf. Während der intravenösen Dauerinfusion in den Dosierungen 0,375 g/kg/h und 0,5 g/kg/h kam es jedoch zu einem ständigen Anstieg der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen (Abb. 2 a). Erst die Dosierung von 0,25 g/kg/h zeigte nach kurzem Anstieg des Laktatwertes ein Fließgleichgewicht für die Folgemetaboliten des Fruktosestoffwechsels. Das Fließgleichgewicht blieb zwischen der zweiten und sechsten Stunde bestehen. Es wurde daher diese Dosierung als obere Grenzdosis betrachtet und bei einem Probanden über einen Zeitraum von 12 Stunden appliziert. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Blutchemisch fand sich jedoch auch hier ab der neunten Stunde ein Anstieg der Laktat- und Pyruvatspiegel im Blut (Tab. 9). Als höchste Gesamtdosis können daher 0,25 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden infundiert werden. Wird die Infusionsdauer überschritten, kommt es bei gesunden Erwachsenen zu überhöhten Laktatwerten mit der Möglichkeit, Störungen im Säure-Basen-Haushalt hervorzurufen.

In weiteren Untersuchungen wurde ermittelt, ob sich nach intravenöser Dauerinfusion von Fruktose in Kombination mit Glukose und Xylit die Parameter der Fruktoseverwertung ändern. Wurde gleichzeitig Glukose in einer Dosierung von 0,125 g/kg/h und Xylit in derselben Zufuhr rate sowie Fruktose in der Dosierung von 0,25 g/kg/h infundiert, änderte sich weder die Fruktosekonzentration im Serum noch die Fruktoseausscheidung, wenn man die Werte mit denen vergleicht, wie sie nach alleiniger Applikation von Fruktose in dieser Zufuhr rate auftreten (Tab. 11). Aus diesem Ergebnis kann geschlossen werden, daß die gleichzeitige

Tab. 10. Fruktosekonzentration und Fruktoseausscheidung während zwölfstündiger intravenöser Dauerinfusion von Fruktose in Kombination mit anderen Kohlenhydraten und Aminosäuren. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung oder Median und unteres bzw. oberes Dezil. n = Fallzahl. y = Fruktosekonzentration im Steady state.

Substrate	Dosierung $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$	y $\text{mg}/100 \text{ ml}$	Fruktose- ausscheidung $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$
Fruktose	250	23	$3,24 \pm 1,04$
+ Glukose	125	(13–109)	
+ Xylit	125		
Fruktose	300	19	$2,29 \pm 1,24$
+ Glukose	150	(10–39)	
+ Xylit	150		
+ Aminosäuren	100		

Applikation von Xylit und Glukose die Verwertung der Fruktose nicht stört. Eine Störung der Fruktoseverwertung hätte sich an einer erhöhten Bluts substratkonzentration im Fließgleichgewicht kenntlich machen oder zu einer erhöhten Fruktoseausscheidung führen müssen. Auch nach Zugabe von 100 mg/kg Aminosäuren pro Stunde ergab sich über einen Zeitraum von 12 Stunden keine Erhöhung der Fruktosespiegel und der Fruk-

Tab. 11. Verhalten von pH, $p\text{CO}_2$ und aktuellem Bikarbonat nach intravenöser Dauerinfusion von Xylit in verschiedener Dosierung. Die Bestimmung erfolgte aus dem Kapillarblut. Angegeben sind die Einzelwerte. Normalwerte: $\text{pH} = 7,38-7,42$, $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mm Hg}$, akt. Bikarbonat = 24 mval/l.

Proband	Dosierung $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	pH		$p\text{CO}_2$ mm Hg		akt. Bikarbonat mval/l	
		vor	nach	vor	nach	vor	nach
W. W.	0,5	7,40	7,39	38,0	37,0	24,3	24,1
S. R.	0,5	7,42	7,40	37,0	39,0	23,6	23,6
S. G.	0,5	7,40	7,35	37,5	29,0	23,7	16,4
F. K. H.	0,5	7,41	7,30	40,0	28,7	25,0	13,5
R. K. H.	0,375	7,41	7,40	39,5	34,5	24,6	21,0
B. A.	0,375	7,41	7,42	37,0	34,0	24,0	21,7
B. H. D.	0,375	7,40	7,38	40,0	35,3	24,5	20,4
L. K.	0,375	7,39	7,38	41,0	40,0	24,5	23,0

Tab. 12. Biokinetische Kenngrößen von Xylit nach sechsstündiger intravenöser Dauerinfusion von Xylit in verschiedener Dosierung. Angegeben sind Mittelwert sowie größter und kleinster Wert jeder Gruppe. Zur Berechnung der biologischen Halbwertszeit wurde das Zeitintervall zwischen Infusionsende und einer Stunde danach eingesetzt.

	Dosierung in $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$		
	125	250	375
Substratspiegel im Steady state mg/100 ml	12 (11-15)	28 (22-31)	55 (38-66)
totale Clearance ⁻¹ $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	17,7 (13,9-18,9)	15,1 (12,3-18,9)	11,9 (9,6-16,4)
metabolische Clearance $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	14,9 (12,0-16,6)	11,9 (8,9-16,9)	9,9 (7,6-13,9)
allgemeine Eliminationskonstante (k_2) Std. ⁻¹	1,73 (0,76-2,69)	1,94 (1,45-2,83)	2,56 (1,54-4,06)
metabolische Eliminationskonstante (k_{2a}) Std. ⁻¹	1,05 (0,62-2,32)	1,64 (1,30-2,32)	2,18 (1,26-3,49)
renale Eliminationskonstante (k_{23}) Std. ⁻¹	0,24 (0,14-0,37)	0,31 (0,15-0,51)	0,39 (0,27-0,57)
biologische Halbwertszeit (t_{halbe}) Std.	0,52 (0,26-0,91)	0,38 (0,24-0,48)	0,31 (0,17-0,45)
mittlere Umsatzzeit (t_{m1}) Std.	0,70 (0,37-1,13)	0,55 (0,35-0,69)	0,45 (0,25-0,65)

toseausscheidung (Tab. 10). Die mittleren Werte für die Fruktoseausscheidung und die Bluts substratkonzentrationen liegen in derselben Größenordnung wie bei alleiniger Applikation von Fruktose in der Dosierung von 0,25 g/kg/h.

Xylit

Zunächst erhielten je vier Probanden die Zufuhraten 0,125, 0,25, 0,375 und 0,5 g/kg/h über einen Zeitraum von sechs Stunden infundiert. Die höchste Zufuhrate wurde von allen Probanden schlecht vertragen. Bei einem Probanden trat noch während der Infusion eine metabolische Azidose mit Übelkeit und Erbrechen und schwerer Störung des Allgemeinbefindens auf. Der Zustand wurde durch Infusion von Natriumbikarbonat rasch beseitigt. Andere Probanden klagten im Anschluß an die Infusion über Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen, Drehschwindel und Schwächegefühl. Auch nach der Infusion von 0,375 g/kg/h bekam ein Proband die gleichen klinischen Nebenwirkungen.

Die Einzelwerte des Säure-Basen-Status nach den Zufuhraten von 0,375 und 0,5 g/kg/h werden in Tabelle 11 wiedergegeben. Man erkennt, daß die Entwicklung einer metabolischen Azidose nur in zwei Fällen beobachtet werden konnte. Auch ein Absinken des $p\text{CO}_2$ -Drucks als Zeichen einer pulmonalen Gegenregulation wurde nicht regelmäßig gefunden. Für die Dosierung von 0,5 g/kg/h stellte sich kein eindeutiges Fließgleichgewicht für die Blutxylitkonzentration ein. Es konnten daher die biokinetischen Meßdaten nur für die Dosierungsbereiche 0,125 bis 0,375 g/kg/h berechnet werden (Tab. 12). Mit zunehmender Dosierung sinkt die totale Clearance von 18 auf 12 ml/kg/min. Wegen der sehr hohen Xylitausscheidung lag die metabolische Clearance zwischen 15 und 10 ml/kg/min. Die allgemeine Eliminationskonstante stieg mit zunehmender Dosierung leicht an, ebenso die metabolische Eliminationskonstante. Die biologische Halbwertszeit lag zwischen 0,52 und 0,31 Stunden, die mittlere Umsatzzeit zwischen 0,7 und 0,45 Stunden (Tab. 12). Sämtliche Werte zeigten bei der Prüfung mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnow-Tests Normalverteilung. Zum Vergleich mit anderen Kohlenhydraten wurden daher aus allen Gruppen die Mittelwerte gebildet (Tab. 19).

Erst die Zufuhrate von 0,25 g/kg/h führt in keinem Fall zu klinischen oder biochemischen Nebenwirkungen. Den typischen Verlauf des Xylit-, Glukose- und Insulinspiegels zeigt Abbildung 1 b. Die statistische Berechnung ergab trotz Streuung für einzelne Meßpunkte eine signifikante Senkung der Glukosewerte, welche nicht durch eine vermehrte Bereitstellung von Insulin bewirkt waren (67).

Nach Verlängerung der Infusionszeit mit der Zufuhrate 0,25 g/kg/h auf 12 Stunden traten ebenfalls klinische Nebenwirkungen auf. Aus den blutchemischen Befunden konnte die Ursache für die Beschwerden nicht abgeleitet werden. Die Infusionsdauer von neun Stunden wurde dagegen in derselben Dosierung toleriert (Tab. 13). Ähnlich wie nach Sorbit kommt es auch bei Xylit zu renalen Verlusten. Nach intravenöser Applikation von 0,25 g/kg/h werden bereits 50,4 mg/kg/h Xylit unverändert ausgeschieden. Berechnet auf eine Person von 70 kg und 12 Stunden, würde die Xylitausscheidung 42 g betragen. Eine solche Ausscheidung schließt jedoch wegen der gleichzeitigen Elektrolyt- und Wasserverluste

Tab. 13. Verhalten des Säure-Basen-Status, des Laktats und Pyruvats sowie von Harnsäure, Bilirubin, freien Fettsäuren und der Elektrolyte nach Infusion von Xylit über 9 Stunden in einer Dosierung von 0,25 g/kg/Stunde. Es wurde eine 20%ige Lösung mit einem Elektrolytzusatz von 45 mval/l Natrium, 50 mval/l Kalium, 5 mval/l Magnesium, 50 mval/l Chlor, 30 mval/l H_2PO_4 und 20 mval/l Azetat verwendet. Die Gesamtdosis betrug 157 g. Wasserbilanz — 574 ml.

		Zeit nach Infusionsbeginn in Stunden							
		0	3	6	7½	9	10	24	48
Xylit	mg/100 ml	0	21,6	22,2	22,4	23,5			
Glukose	mg/100 ml	63	60	59	69	65	68		
pH		7,42	—	7,42	7,41	7,41	7,41		
pCO ₂	mm Hg	39,5	—	40,0	37,5	38,0	38,5		
Akt. Bikarbonat	mval/l	25,4	—	25,5	23,5	23,9	24,0		
Laktat	mg/100 ml	7,1	7,5	8,6	11,6	10,3	9,2		
Pyruvat	mg/100 ml	0,20	0,20	0,20	0,15	0,12	0,30		
Bilirubin	mg/100 ml	1,53	1,62	1,67	1,78	1,90	2,18	1,57	1,84
SGOT	mU	13,5	9,0	11,2	11,2	11,2	13,5	15,7	15,7
SGPT	mU	18,0	9,0	6,7	9,0	9,0	9,0	9,0	18,0
Harnsäure	mg/100 ml	5,88	—	—	—	5,68	5,54	5,34	6,22
Natrium	mval/l	139	135	139	135	137	135	143	147
Kalium	mval/l	4,5	4,4	4,3	4,3	4,1	3,7	4,6	4,2
Chlorid	mval/l	109	—	—	—	109	109	113	114
Anorg. Phosphor	mg/100 ml	4,42	5,25	5,53	5,43	4,88	5,99	5,80	4,68

eine Infusion in dieser Zufuhr rate über längere Zeiträume aus. Wir wählten daher als obere Zufuhr rate die Dosierung 0,125 g/kg/h. Sie konnte über einen Zeitraum von 12 Stunden ohne Nebenwirkungen appliziert werden.

Tab. 14. Xylitblutspiegel (y) und Xylitausscheidung nach intravenöser Xylitapplikation in verschiedener Dosierung und Kombination mit anderen Kohlenhydraten und Aminosäuren. Angegeben sind Mittelwert sowie größter und kleinster Wert. n = Fallzahl.

Dosierung g · kg ⁻¹ · Std. ⁻¹	n	y mg/100 ml	Ausscheidung in mg · kg ⁻¹ · Std. ⁻¹	Ausscheidung in % der zugeführten Dosis
0,125	4	12 (11–15)	19,2 (14,5–29,2)	15,4 (11,6–23,4)
0,125	6	14 (3–17)	13,8 (11,8–20,4)	11,1 (9,4–16,3)
+ 0,125 Glukose				
+ 0,250 Fruktose				
0,125	8	16 (7–26)	21,9 (8,2–26,0)	17,5 (6,5–20,8)
+ 0,125 Glukose				
+ 0,250 Fruktose				
+ 0,100 Aminosäuren				
0,250	4	28 (22–31)	50,4 (25,8–110,3)	20,1 (10,3–44,0)
0,375	4	55 (38–66)	64,3 (54,5–76,2)	17,1 (14,5–20,3)

Tab. 15. Verhalten des Säuro-Basen-Status, des Laktats und Pyruvats sowie von Harnsäure, Bilirubin und den Elektrolyten nach Infusion von Triofusin über 12 Stunden in einer Dosierung von 0,5 g/kg/Std. Es wurde eine 20%ige Lösung mit einem Elektrolytzusatz von 45 mval/l Natrium, 50 mval/l Kalium, 5 mval/l Magnesium, 50 mval/l Chlor, 30 mval/l H₂PO₄ und 20 mval/l Azetat verwendet.

		Zeit nach Infusionsbeginn in Stunden					
		0	4	8	12	13	24
Glukose	mg/100 ml	85	129	94	80	98	—
Fruktose	mg/100 ml	—	10,4	26,2	10,5	3,2	—
pH		7,41	7,40	7,40	7,40	—	—
pCO ₂	mm Hg	36,5	44,2	44,5	44,4	—	—
Laktat	mg/100 ml	9,65	13,08	13,74	10,0	8,61	—
Pyruvat	mg/100 ml	—	0,14	0,08	0,32	0,35	—
Bilirubin	mg/100 ml	0,6	0,5	0,7	0,8	0,8	0,8
SGOT	mU	14	12	9	23	20	13
SGPT	mU	14	14	12	11	10	13
Harnsäure	mg/100 ml	8,0	8,0	7,3	7,5	7,3	7,5
Natrium	mval/l	150	146	145	145	134	140
Kalium	mval/l	4,1	4,6	4,5	4,6	4,1	4,5
Chlorid	mval/l	104	104	103	102	—	96
PO ₄	mg/100 ml	5,6	5,8	5,88	5,29	5,96	3,2
HK	mg/100 ml	48	43	45	47	—	—

In weiteren Untersuchungen wurde überprüft, ob durch gleichzeitige Applikation von Fruktose und Glukose in Kombination mit Xylit eine Änderung der Xylitblutspiegel oder der Ausscheidung im Steady state beobachtet werden kann. Sechs Patienten erhielten die Kombinationslösung in einer Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h über 12 Stunden und acht die Kombinationslösung in derselben Dosierung gleichzeitig mit Aminosäuren über einen Zeitraum von 12 Stunden appliziert. Der Anteil des Xylits betrug jedesmal 0,125 g/kg/h. Wie Tabelle 14 zeigt, blieb der Substratspiegel für Xylit mit 14 bzw. 16 mg/100 ml und die Xylitausscheidung mit 13 bzw. 22 mg/kg/h im gleichen Bereich, als wenn Xylit in dieser Dosierung allein appliziert worden wäre. Eine Störung des Xylitumsatzes hätte sich an der Erhöhung dieser beiden Parameter äußern müssen (Tab. 14).

Kohlenhydratkombinationslösung

Die intravenöse Zufuhr einer Kombinationslösung bestehend aus Fruktose, Glukose und Xylit im Mischungsverhältnis 2:1:1 wurde in der Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h über einen Zeitraum von sechs Stunden von allen Probanden gut vertragen. Die Infusionszeit wurde zur Ermittlung der oberen Grenzdosierung daher auf 12 Stunden verlängert. Während der intravenösen Dauerinfusion traten bei diesen Patienten keine Nebenwirkungen auf (Tab. 15).

Unter der hochdosierten intravenösen Dauerinfusion der Kohlenhydratkombinationslösung mit der Zufuhr rate 0,5 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden wurde bei sechs Probanden ein Bilirubinanstieg von 0,98 auf 1,26 mg/100 ml gefunden. Der Bilirubinanstieg war signifikant, blieb aber innerhalb des physiologischen Bereichs (Tab. 16). Nach intravenöser Dauerinfusion der gleichen Lösung zusammen mit Aminosäuren änderte sich der Bilirubinspiegel nicht mehr signifikant (Tab. 16). Nach intravenöser Dauerapplikation der Kohlenhydratkombinationslösung wurde regelmäßig ein Anstieg der Laktatwerte bis zur 12. Stunde gefunden, welche mit 15,7 mg/100 ml zwar noch innerhalb des physiologischen

Tab. 16. Verhalten von Bilirubin nach intravenöser Dauerinfusion einer Kohlenhydratkombinationslösung mit und ohne Zusatz von Aminosäuren. Dosierung: $0,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$ Gesamtkohlenhydrate. n = Fallzahl. t = 12 Std. V = Varianzanalyse. F = Friedman-Test. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung oder Median und das obere bzw. untere Dezil. Die fettgedruckte Zahl ist vom Ausgangswert signifikant verschieden.

Substrat	Dosierung mg · kg ⁻¹ · Std. ⁻¹	n	Test	Bilirubin in mg/100 ml		
				0	6	12
				Zeit nach Infusionsbeginn in Stunden		
Fruktose	250	6	V	0,98 + 0,09	1,01 ± 0,27	1,26 ± 0,31
+ Glukose	125					
+ Xylit	125					
Fruktose	250	8	F	0,75 ± 0,23	0,73 ± 0,2	0,80 (0,5–1,4)
+ Glukose	125					
+ Xylit	125					
+ Aminosäuren	100					

Bereiches blieben, aber dennoch anzeigten, daß bei Fortführung der Infusion mit weiteren Erhöhungen der Laktatwerte zu rechnen ist. Daher muß die Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden als oberer Grenzwert für die Dosierung angesehen werden.

Interessant ist, daß nach gleichzeitiger Applikation von Aminosäuren zusammen mit der Kohlenhydratkombinationslösung in derselben Dosierung sich keine Erhöhung der Laktatwerte zeigte (Abb. 2b). Die Zugabe der Aminosäuren hat die Möglichkeit geschaffen, die Kohlenhydratkombinationslösung auch über längere Zeiträume zu applizieren. In weiteren Untersuchungen muß gezeigt werden, zu welchem Zeitpunkt Änderungen der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen auftreten.

Diskussion

Glukose

Nach intravenöser Dauerinfusion von Glukose mit der Zufuhr rate von 750 mg/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden kommt es zu einer initialen Hyperglykämie mit Glukosurie und nach Abschluß der Infusion zu einer hypoglykämischen Reaktion 30 Minuten nach Infusionsende. Diese Hypoglykämie machte nur in einem Falle leichte Symptome. Die initiale Hyperglykämie ist für Glukose spezifisch. Nach der Zufuhr der Glukoseaustauschstoffe Sorbit, Fruktose und Xylit wurde sie in den von uns verwendeten Dosierungen nicht beobachtet. Die Glukoseapplikation mit einer Zufuhr rate von 0,75 g/kg/h führte zu einer leichten positiven Wasserbilanz und zu einer intravasalen Volumenverdünnung von 5 bis 7 Prozent (72). Nach eigenen Untersuchungen änderte sich bei dieser Zufuhr rate die Konzentration von Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat im Serum nicht (72). Auch die Cholesterin-, Neutralfett- und Gesamtlipidwerte bleiben gleich (72). Außerdem wurde keine Erhöhung der Harnsäure und nur ein geringfügiger Anstieg des Laktatwertes gefunden.

Von Brinkrolff und Bäßler wurde festgestellt, daß der ADP-, ATP- und AMP-Gehalt der Leber unter einer Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h bei intravenöser Dauerinfusion sich nicht ändert (27). Nach Untersuchungen von Zöllner und Heuckenkamp kommt es zu klinischen Beschwerden, wenn Dosierungen über 1,5 g/kg/h infundiert werden (53, 55, 106, 104). Unter Verwendung einer Zufuhr rate von 1 g/kg/h über einen Zeitraum von vier Stunden fand Förster eine geringe Erhöhung der Laktatwerte, welche jedoch im Fließgleichgewicht blieben, und eine Senkung der Phosphatwerte (43, 44).

Nach Infusion von 1,5 g/kg/h stellt sich ein Fließgleichgewicht für Glukose erst nach 210 Minuten ein. Die Konzentration im Steady state liegt dann bei 243 mg/100 ml, die Glukoseausscheidung bei 112 mg/kg/h. Auch eine Zufuhr rate von 1,0 g/kg/h führte zu einem Fließgleichgewicht von 189 mg/100 ml, welches oberhalb der Nierenschwelle liegt (53, 55, 104, 106). Unter diesen Dosierungen kam es zu einer signifikanten Kaliumausscheidung (55). Mit der von uns angewandten Methode konnten wir als sichere Dosierung die Zufuhr rate von 0,75 g/kg/h bei Stoffwechselgesunden ermitteln. Höhere Dosierungen führen zur Überschreitung der Nierenschwelle für Glukose und damit zur Glukosurie.

Nach Befunden von Bickel u. Mitarb. kommt es nach intravenöser Dauerinfusion von Glukose in einer Dosierung von 0,48 g/kg/h bei post-

operativen Patienten bereits zu einer Erhöhung der Glukosewerte im Fließgleichgewicht auf 220 mg/100 ml, bei einer mittleren Glukoseausscheidung von 28,4 Prozent der zugeführten Dosis (21, 22). Diese Ergebnisse bewiesen erneut, daß es nicht möglich ist, bei Patienten im Streßzustand die Energiezufuhr ausschließlich mit Glukose durchzuführen (82).

Wegen des reaktiven Verhaltens von Glukose nach intravenöser Stoß- und Dauerinfusion sind kinetische Untersuchungen des Glukosestoffwechsels besonders schwierig. Unter Grundumsatzbedingungen beträgt der gesamte Glukosepool nach Untersuchungen von *Brech* u. Mitarb. nur $23,1 \pm 2$ g (26). Die Kinetik der Glukoseutilisation hängt sehr stark ab von dem Ausmaß der initialen Erhöhung. So fanden wir nach intravenöser Dauerinfusion von Glukose in der Zufuhr rate 125 mg/kg/h eine Halbwertszeit von 1,85 Stunden und eine Umsatzzeit von 2,44 Stunden bei einer totalen Clearance von 14,7 ml/kg/min. Nach intravenöser Dauerinfusion von 750 mg/kg/h betrug dagegen die totale Clearance 19,1 ml/kg/min, die Halbwertszeit nur noch 23 Minuten, der k_2 -Wert stieg auf $1,88 \text{ Stunden}^{-1}$ an, und die Umsatzzeit betrug nur noch 0,57 Stunden. Nach rascher intravenöser Injektion von 0,375 g/kg Glukose fand *Gladtke* eine Halbwertszeit von 0,41 Stunden und eine Eliminationskonstante von $1,7 \text{ Stunden}^{-1}$ (zit. nach *Dost* [33]). Die biologische Halbwertszeit für Glukose unter den Bedingungen der kurzen intravenösen Stoßinfusion lag nach den Ergebnissen verschiedener Untersucher zwischen 18,7 und 25,6 Minuten, der k_2 -Wert zwischen $1,85$ und $2,22 \text{ Stunden}^{-1}$. Beide Werte stimmen mit den eigenen Ergebnissen nach Dauerinfusion von 0,75 g/kg/h gut überein (7, 33, 50, 58).

Wenn Glukose in Kombination mit Xylit und Fruktose infundiert wird, finden wir tiefere Werte für die Glukose im Steady state als bei alleiniger Applikation von Glukose. Gemessen an der totalen Clearance, steigt die Glukoseverwertung theoretisch auf 208 ml/kg/min an. Sie liegt also etwa zehnmal höher als bei Applikation von Glukose allein. Eine vermehrte renale Elimination oder eine erhöhte Insulininkretion konnte nach eigenen Untersuchungen für diesen „Mitnahmeeffekt“ als Ursache ausgeschlossen werden. Die bessere Verwertung der Glukose nach Applikation von Fruktose wurde bei Diabetikern und Gesunden von *Strauß* und *Hiller* sowie *Corvilain* und *Tagnon* beschrieben (31, 91). Die Ursachen dieses Effekts sind bisher noch ungeklärt. Für praktische Zwecke läßt sich jedoch daraus ableiten, daß es günstig ist, Glukose mit anderen Kohlenhydraten und Aminosäuren zu kombinieren.

Sorbit

Wegen des gleichen Abbauweges von Sorbit und Fruktose wurde zunächst angenommen, daß die beiden Kohlenhydrate auch identische Stoffwechselwirkungen auslösen. Von *Bäßler* konnte inzwischen gezeigt werden, daß bereits durch die einleitende Dehydrierung von Sorbit zu Fruktose wesentliche Unterschiede auftreten (5). Besonders deutlich werden die Unterschiede im Verhalten des Laktat und Pyruvat. Während die Applikation von Fruktose zu steigenden Pyruvatwerten führt, bleiben die Konzentrationen nach Applikation von Sorbit in derselben Dosierung im Fließgleichgewicht (Abb. 3 a). Nach den Ergebnissen von *Bäßler* wird nach Applikation von Fruktose mehr Laktat, nach Applikation von Sorbit

Tab. 17. Elektrolytverluste nach hochdosierter intravenöser Infusion von Sorbit bei gesunden Erwachsenen. $d = 1,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$, $t = 1 \text{ Stunde}$, $n = 9$. Angegeben sind der Median und das untere und obere Dezil.

Ausscheidung während der einstündigen Infusion		
Kalium	mval	10,2 (4,1–27,0)
Natrium	mval	25,9 (18,5–75,9)
Kalzium	mval	1,21 (0,78–2,56)

Tab. 18. Ausscheidung von Natrium, Kalium und Oxalsäure nach intravenöser Dauerinfusion von Xylit ($n = 6$) und Glukose ($n = 6$) in einer Dosierung von $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$. Allen Probanden wurde eine 20%ige elektrolytfreie Lösung über einen Zeitraum von 6 Stunden infundiert. Angegeben sind bei Normalverteilung Mittelwert und Standardabweichung, sonst Median und unteres sowie oberes Dezil.

	Xylit	Glucose	Signifikanz U-Test
Natrium mval $\cdot 6 \text{ Std.}^{-1}$	110 (25–147)	33 (27–65)	$0,20 > p > 0,10$
Kalium mval $\cdot 6 \text{ Std.}^{-1}$	25 (15–36)	15 (7–26)	$0,20 > p > 0,10$
Oxalsäure mg $\cdot 6 \text{ Std.}^{-1}$	$6,78 \pm 1,98$	$3,84 \pm 0,92$	$0,01 > p > 0,005$

dagegen mehr α -Glycerophosphat produziert (5). Nach intravenöser Dauerinfusion von Sorbit kommt es im Dosierungsbereich zwischen 0,25 und 0,5 g/kg/h zu keiner Änderung der Serumkaliumkonzentration, der Serumphosphatwerte und keiner Insulininkretion (73). Auffallend war eine signifikante Senkung der Cholesterinkonzentration, welche nicht durch den Verdünnungseffekt erklärt werden konnte (68, 72–74). Die antiketogene Wirkung von Sorbit ist sehr ausgeprägt. Sie zeigt keine eindeutige Dosisabhängigkeit (9).

Der Stoffwechsel von Sorbit wurde von verschiedenen Autoren untersucht (1, 13, 15, 16, 20, 23, 24, 27–30, 34, 38–44, 48, 51, 60, 62, 64, 84, 85, 88, 90, 93, 96, 101). Die gefundenen Meßwerte zeigten übereinstimmend, daß Sorbit für die parenterale Ernährung auch in höheren Dosierungen gut geeignet sein müßte. Von allen Autoren wurde jedoch die hohe Sorbitausscheidungsrate nicht beachtet. Sorbit hat offensichtlich keine Nierenschwelle. Nach intravenöser Dauerinfusion gehen 10 bis 12 Prozent der applizierten Dosis in den Urin über. So werden zum Beispiel bei der intravenösen Dauerinfusion von 0,25 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden rund 25 g Sorbit ausgeschieden, wenn man eine mittlere Ausscheidung von 29,4 mg/kg/h und ein Körpergewicht von 70 kg als Berechnungsgrundlage wählt. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob diese Sorbiturie sich ähnlich wie die Glukosurie auswirkt. Nach Zufuhr von 1,5 g/kg Sorbit über eine Stunde fanden sich deutliche Natrium- und Kaliumverluste, welche nur durch die gleichzeitige Sorbiturie erklärt werden können (Tab. 17).

Tab. 19. Biokinetische Meßdaten von Sorbit, Fruktose und Xylit nach intravenöser Dauerinfusion von 6 Stunden in verschiedener Dosierung. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung, wenn Normalverteilung vorlag, sonst Median sowie das obere und untere Dezil. Für die Berechnung des k_2 -Wertes wurde der Blutsubstratspiegel 30 Minuten nach Ende der Dauerinfusion verwendet. n = Fallzahl. n.s. = nicht signifikant. Die statistische Berechnung erfolgte mit der einfachen Varianzanalyse, dem Test nach *Kruskal* und *Wallis* sowie dem *Duncan*-Test.

	Sorbit n = 12	Fruktose n = 12	Xylit n = 12	Signifikanz S = Sorbit F = Fruktose X = Xylit
totale Clearance ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹	18,52 ± 3,04	16,63 ± 2,48	15,07 ± 3,8	n.s.
metabolische Clearance ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹	16,31 ± 2,72	16,19 ± 2,51	12,27 ± 3,65	S: F n.s. S: X p < 0,005 F: X 0,01 > p > 0,005
	n = 12	n = 11	n = 6	
allgemeine Eliminationskonstante (k_2) Std. ⁻¹	1,57 ± 0,39	2,93 ± 0,43	2,17 ± 0,47	S: F p < 0,005 S: X 0,01 > p > 0,005 F: X p < 0,005
metabolische Eliminationskonstante (k_{22}) Std. ⁻¹	1,39 ± 0,36	2,75 ± 0,41	1,81 ± 0,04	S: F p < 0,005 S: X 0,05 > p > 0,01 F: X p < 0,005
renale Eliminationskonstante (k_{23}) Std. ⁻¹	0,17 ± 0,04	0,07 (0,02-0,27)	0,34 ± 0,08	S: F 0,02 > p > 0,002 S: X p < 0,002 F: X 0,02 > p > 0,002
biologische Halbwertszeit (t_{halbe}) Std.	0,44 (0,32-0,56)	0,24 ± 0,03	0,33 ± 0,07	S: F p < 0,002 S: X 0,02 > p > 0,002 F: X 0,02 > p > 0,002
mittlere Umsatzzeit (t_{ml}) Std.	0,64 (0,47-0,81)	0,34 ± 0,04	0,47 ± 0,11	S: F p < 0,002 S: X p < 0,02 F: X p < 0,02

Die totale Clearance für Sorbit schwankt zwischen 17,3 und 19,9 ml/kg/min, die allgemeine Eliminationskonstante scheint mit zunehmender Dosierung anzusteigen. Entsprechend findet sich auch bei höherer Dosierung mit 0,4 Stunden eine etwas kürzere Halbwertszeit. Bildet man über alle Dosierungsbereiche einen Mittelwert, so findet sich eine Halbwertszeit von 0,44 Stunden, welche mit der von *Brachtel* u. Mitarb. von 0,39 Stunden gut übereinstimmt (25).

Sorbit hat im Vergleich zu Fruktose und Xylit eine signifikant längere biologische Halbwertszeit und mittlere Umsatzzeit sowie die kleinste allgemeine Eliminationskonstante (Tab. 19). Besonders die signifikant längere Umsatzzeit erklärt die Tatsache, daß nach Sorbitapplikation in vergleichbarer Dosierung die Stoffwechselveränderungen weniger ausgeprägt sind.

Fruktose

Fruktose wird seit längerer Zeit als Substrat zur parenteralen Ernährung verwendet. Die Stoffwechselwirkungen dieses Zuckers sind besonders gut untersucht (5, 7, 10, 32, 36, 37, 62, 65, 71, 104, 105). Es war überraschend, daß trotzdem über zahlreiche Nebenwirkungen nach intravenöser Applikation von Fruktose berichtet wurde (18, 24, 38, 80, 85, 92, 102). Als Ursache dieser Nebenwirkungen konnte in allen Fällen eine überhöhte Dosierung gefunden werden. Die ersten Untersuchungen zur Wirkung von Fruktose nach intravenöser Dauerinfusion zeigten, daß sich bis zu einem Dosierungsbereich von 1,5 g/kg/h noch eine konstante Fruktosekonzentration im Bereich von 140 mg/100 ml einstellt (105). Im Vergleich zu unseren Befunden ergab sich, daß für die Beurteilung eines Zuckers hinsichtlich seiner Eignung als Substrat für die parenterale Ernährung das Auftreten eines konstanten Blutfruktosespiegels ohne Bedeutung ist.

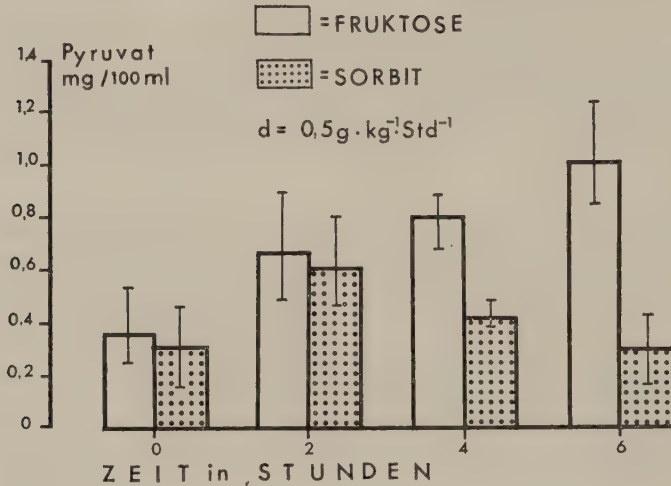
Bereits bei Zufuhrdaten unter 1,5 g/kg/h fanden einige Autoren unangenehme klinische Nebenwirkungen wie Schmerzen hinter dem Brustbein und Übelkeit (105). In den eigenen Untersuchungen konnte ermittelt werden, daß erst ab einer Dosierung von 0,25 g/kg/h auch eine Konstanz der Folgemetaboliten Laktat und Pyruvat eintritt (Abb. 2 a). Irreführend über die Dosierung von Fruktose für die parenterale Ernährung waren auch Tierversuche. Von *Strack* wurde bei Kaninchen eine Fruktoseclearance von 33,8 ml/min gefunden (89). Diese Clearance liegt doppelt so hoch wie die Clearance bei gesunden Erwachsenen, welche nach den eigenen Untersuchungen 16,6 ml/kg/min beträgt. Es kann als Grundtatsache angenommen werden, daß der Stoffwechsel der kleinen Nagetiere (Ratte, Kaninchen) im Vergleich zum Menschen um den Faktor 3 bis 10 höher liegt. Gerade Messungen des Umsatzes dürfen nicht auf den Stoffwechsel beim Menschen übertragen werden.

Die Werte für die totale Clearance von 16,6 ml/kg/min stimmen mit denen von *Zöllner* gut überein (105).

Im Vergleich zu Xylit und Sorbit hat Fruktose die höchsten k_2 -Werte, die kürzeste Halbwertszeit und die kürzeste mittlere Umsatzzeit (Tab. 19). Unter den Bedingungen der intravenösen Dauerinfusion fanden wir mit 14,4 Minuten eine etwas kürzere Halbwertszeit als *Smith* (zitiert nach 7) und *Keller* (62), welche eine Halbwertszeit mit 18,4 bzw. 18,0 Minuten ermittelten.

Nach Verlängerung der Infusionszeit mit der Zufuhrate $0,25 \text{ g/kg/h}$ über die sechste Stunde hinaus traten bis zur 12. Stunde keine klinischen Nebenwirkungen auf. Allerdings stieg der Laktatwert gering an, so daß die Infusionsdauer von 12 Stunden nicht weiter überschritten werden

Pyruvat nach Fruktose und Sorbit i.v.



FRUKTOSE, GLUKOSE, XYLIT i.v.



Abb. 3

a) Verhalten von Pyruvat nach intravenöser Dauerinfusion von Fruktose und Sorbit bei gesunden Männern. Angegeben sind der Mittelwert sowie Minimal- und Maximalwert aus je 4 Einzelmessungen.

b) Verhalten der Harnsäure nach zwölfstündiger Dauerinfusion einer Kohlenhydratkombinationslösung mit und ohne Aminosäuren. Mit Aminosäuren senkt die Harnsäure sich signifikant.

sollte. Inzwischen wurde von Förster die Dosierung von 0,25 g/kg/h über 48 Stunden bei gesunden Erwachsenen infundiert. Es kam dabei zu einem Kaliumverlust von 5,15 g, welcher sich jedoch nicht in einer Änderung der Serumkaliumwerte zu erkennen gab. Man kann daraus entnehmen, daß während der intravenösen elektrolytfreien Dauerinfusion der Gesamtkörperkaliumbestand reduziert wird (43).

Von Interesse war das Verhalten von Fruktose innerhalb einer Kohlenhydratkombinationslösung mit einer Zufuhrate von 0,5 g/kg/h, wobei die Dosierung für Fruktose 0,25 g/kg/h betrug. Nach Applikation dieser Kombinationslösung stieg weder der Substratspiegel für Fruktose noch die Fruktoseausscheidung an. Die metabolische Clearance wird also nicht durch die gleichzeitige Applikation von Xylit und Glukose in dieser Dosierung gehemmt. Auch die Laktatwerte zeigten unter diesen Bedingungen den bekannten langsamen Anstieg, wie er auch unter alleiniger Applikation von Fruktose über 12 Stunden gefunden wurde. Interessant ist, daß bei Zulage einer Aminosäurenlösung in einer Dosierung von 0,1 g/kg/h der Anstieg der Laktatwerte ausblieb (Abb. 2). Außerdem konnte beobachtet werden, daß bei gleichzeitiger Applikation von Aminosäuren die Harnsäurekonzentration überraschenderweise abfällt (Abb. 3 b). Als Ursache konnte eine vermehrte renale Elimination der Harnsäure gefunden werden.

Xylit

Vor Einführung in die Infusionstherapie wurden der Abbauweg und die Stoffwechselwirkungen sowie die Verträglichkeit von Xylit besonders gut untersucht (4, 6–14, 19, 21, 22, 27–29, 37–47, 54, 57, 59, 62, 63, 66–68, 70–73, 82, 87, 88, 97, 100). Um so überraschender war es, daß dennoch über Nebenwirkungen nach Xylitapplikation berichtet wurde (35, 56, 60, 83, 85, 94, 95). Als obere Dosierungsgrenze wurde zunächst 0,5 g/kg/h angenommen. Nach eigenen Untersuchungen war diese Dosierung bei gesunden Erwachsenen jedoch unverträglich. Auch die Zufuhrate 0,375 g/kg/h ergab bei stoffwechselgesunden Probanden keine konstante Blutxylitkonzentration. In einem von vier Fällen traten dieselben klinischen Nebenwirkungen wie nach Applikation von 0,5 g/kg/h auf. Als Teilursache der klinischen Nebenwirkungen konnte in zwei Fällen eine metabolische Azidose nachgewiesen werden. Dagegen blieb zunächst völlig unklar, weshalb die Verlängerung der Infusionsdauer in der sicheren Dosierung von 0,25 g/kg/h ebenfalls zu Nebenwirkungen führte. Es wurde von uns vermutet, daß nach intravenöser Dauerinfusion von Xylit ein Elektrolytverlust eintritt (14). Nach Applikation einer elektrolytfreien 10%igen Xylitlösung in der Zufuhrate 0,25 g/kg/h wurde eine Natriumausscheidung von 110 mval und eine Kaliumausscheidung von 25 mval gefunden. Im Durchschnitt waren die Elektrolytverluste zwei- bis dreimal so groß wie nach Infusion von Glukose in derselben Dosierung (Tabelle 18).

Die Ursache der erhöhten Elektrolytausscheidung ist mit größer Wahrscheinlichkeit die gleichzeitig auftretende Xyliturie, welche ähnlich wie bei der Glukosurie zu Verlusten von Kalium und Natrium führt. Von allen untersuchten Kohlenhydraten hatte Xylit die höchsten renalen Verluste. In der Zufuhrate von 0,25 g/kg/h werden 50,4 mg/kg/h Xylit ausgeschieden. Berechnet man die ausgeschiedene Gesamtmenge pro 70 kg

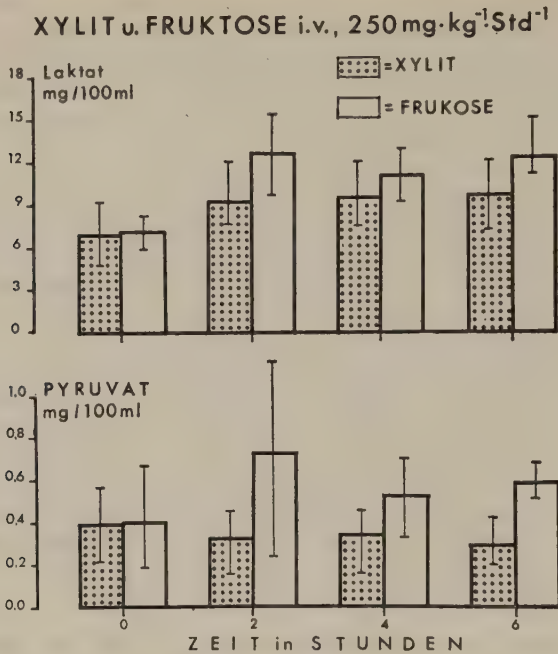


Abb. 4 Verhalten von Laktat und Pyruvat im venösen Blut nach Dauerinfusion von Xylit und Fructose in gleicher Dosierung. Angegeben sind Mittelwert, Minimal- und Maximalwert aus je 4 Einzelmessungen.

und sechs Stunden, beträgt diese 15,24 g Xylit. Selbst in der Dosierung von 0,25 g/kg/h über Zeiträume von 12 Stunden ist daher mit stärkeren Elektrolytverlusten zu rechnen.

Vergleicht man das Verhalten von Laktat und Pyruvat nach Xylitapplikation mit dem Verhalten des Laktat und Pyruvat nach Applikation anderer Kohlenhydrate, so erkennt man, daß der Anstieg für Laktat insgesamt geringer ist und daß die Pyruvatkonzentrationen im Blut sogar eine abfallende Tendenz aufweisen (Abb. 4). Es war zunächst unklar, warum gerade Xylit zur metabolischen Azidose führen kann, zumal nach Applikation von Fructose wesentlich höhere Laktatwerte toleriert wurden, ohne daß sich eine metabolische Laktatazidose ausbildete. Es wurde daher über den oben beschriebenen Elektrolytverlust hinaus vermutet, es könnte ein anderer saurer Metabolit eine Rolle spielen. Nachdem nachgewiesen worden war, daß beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz in einzelnen Fällen und nach hochdosierter Xylitapplikation renozerebrale Oxalosen gefunden wurden (35), haben wir auch die Oxalsäure im Serum und Urin untersucht. Die Oxalsäurekonzentration im Serum änderte sich nach Applikation von 0,25 g/kg/h Xylit über einen Zeitraum von sechs Stunden nicht, während die Oxalsäureausscheidung im Urin mit 6,8 mg während der sechs Stunden deutlich über der von Glukose mit 3,8 mg pro sechs Stunden lag ($p < 0,05$). Insgesamt wurden jedoch auch nach Xylitapplikation in dieser Dosierung die normalen Tagesmengen von Oxalsäure

nicht überschritten. Als Ursache der metabolischen Azidose kann daher angenommen werden, daß während der Zufuhr von 0,5 und 0,375 g/kg/h größere Natrium- und Kaliumverluste aufgetreten sind. Wegen dieser Natrium- und Kaliumausscheidung konnte das in den Nierentubuli über den Carboanhydrasemechanismus gebildete H-Ion nicht gegen Natrium oder Kalium ausgetauscht werden. Damit konnte sich eine Retentionsazidose entwickeln. Als obere Grenzdosierung muß daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Zufuhr rate von 0,125 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden angesehen werden. Auch in Kombination mit anderen Kohlenhydraten kann diese Dosierung beibehalten werden.

Ebenso wie nach Fruktose fanden sich in Tierversuchen an Kaninchen hohe totale Clearance-Wert für Xylit. Müller ermittelte eine totale Clearance von 54,8 ml und Minute (78). Solche Werte wurden bei gesunden Erwachsenen niemals gefunden. Mit steigender Dosierung nahm nach den Untersuchungen von Müller die totale Clearance rasch ab. Einen ähnlichen Befund konnten wir auch beobachten. Die Ursache ist bisher noch unklar. Die Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h führte nach Untersuchungen von Heuckenkamp zu einer Substratkonzentration um 80 mg/100 ml. Legt man diesen Wert zugrunde, beträgt die totale Clearance nur noch 10,4 ml/kg/min (53).

Für Xylit ermittelten wir eine biologische Halbwertszeit von 0,33 Stunden und eine mittlere Umsatzzeit von 0,47 Stunden. Diese Werte stimmen gut mit denen von Bäßler ermittelten Zahlen überein (4). Überraschend war, daß die Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h nach Untersuchungen von Willgerodt bei Säuglingen nicht zu Unverträglichkeitsreaktionen führte (100). Die Autoren fanden eine totale Clearance von 24,8 ml/kg/min. Erst nach Erhöhung der Zufuhr rate auf 0,75 g/kg/h nahm – ähnlich wie in unseren Untersuchungen – die totale Clearance wieder ab. Diese Ergebnisse zeigen, daß im Vergleich zu Stoffwechselgesunden Säuglinge einen wesentlich höheren Umsatz haben.

Im Gegensatz zu den bisherigen Angaben kann als obere Dosierung bei Gesunden die Dosis von 0,25 g/kg/h über einen Zeitraum von sechs Stunden und die Dosierung von 0,125 g/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden angenommen werden.

Unter der Annahme, daß die Kaliumverluste als alleinige Ursache der Unverträglichkeitsreaktionen angesehen werden müßten, wurde von Förster die Zufuhr rate 0,25 g/kg/h über 48 Stunden bei gesunden Erwachsenen appliziert. Dabei kam es zu Kaliumverlusten von 9,83 g pro 24 Stunden (251 mval). Bei einem Probanden wurde die Infusion wegen Erbrechen abgebrochen. Alle anderen gaben nach Infusionsende trotz höherer Kaliumsubstitution ein allgemeines Schwächegefühl an (43). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen widerlegen nicht unsere oben angeführten Dosierungsgrenzen. Sie zeigen vielmehr, daß unter den Bedingungen einer Xyliturie die Kalium- und Natriumausscheidung nicht verhindert werden kann.

Die Untersuchungen wurden zusammen mit Herrn Professor Dr. Dr. h. c. G. Berg, Frau Dr. H. Bickel und Herrn Dr. H. Heid durchgeführt.

Einige Teile der Arbeit wurden mit Unterstützung der J.-Pfrimmer-Gedächtnisstiftung ausgeführt.

Für die Herstellung der verschiedenen Lösungen wird der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Firma Pfrimmer + Co. gedankt.

Zusammenfassung

Für die Kohlenhydrate Glukose und Fruktose sowie die Polyalkohole Sorbit und Xylit und deren Mischungen wurden die totale Clearance, die metabolische Clearance, die totale, metabolische und renale Eliminationskonstante, die biologische Halbwertszeit und die mittlere Umsatzzeit berechnet.

Voraussetzung hierzu waren intravenöse Dauerinfusionen mit den jeweiligen Kohlenhydraten über Zeiträume von mindestens sechs Stunden. Während dieser Zeit mußte sich ein Fließgleichgewicht der Substratspiegel im Blut und der Folgemetaboliten sowie eine konstante Kohlenhydratelimination ausgebildet haben.

Diese Zufuhraten betragen über sechs Stunden für Glukose 0,75 g/kg, für Sorbit 0,5 g/kg, für Fruktose 0,25 g/kg und für Xylit ebenfalls 0,25 g/kg.

Bei Überschreiten dieser Dosierungsgrenzen kommt es nach Glukosezufuhr zur Hyperglykämie, nach Sorbit zum kontinuierlichen Anstieg des Sorbitspiegels, nach Fruktose zur kontinuierlichen Laktaterhöhung, nach Xylit zu klinischen Nebenwirkungen, welche auf eine Elektrolytverschiebung zurückgeführt werden könnten.

Es gelang durch Messung der Substratkonzentration und der totalen Clearance der Nachweis, daß während gleichzeitiger Applikation von Glukose, Fruktose und Xylit die Verwertung der Glukose ansteigt, die von Fruktose und Xylit aber ebenso groß bleibt, als wenn diese Substrate alleine infundiert worden wären.

Summary

Metabolic effects of glucose, fructose, sorbitol, xylitol and their combinations during intravenous application in men were investigated.

The totale and metabolic clearance, the renal and metabolic elimination, the half-time and the turnover rate were measured.

For all sugars intravenous long-term infusions from six to twelve hours were performed. Up to a dosage of 0.75 g/kg/h for glucose 0.5 g/kg/h for sorbitol and 0.25 g/kg/h for fructose and xylitol a steady state of substrates and metabolites has been found.

If these dosage-limits are exceeded during glucose application a hyperglucosemia, after sorbitol a continous rise in sorbitol blood level, during fructose a rise in lactate and during xylitol infusion clinical side effects occurred.

It could be shown that during simultaneous application of glucose, fructose and xylitol the utilization of glucose rises whereas the utilization of fructose and xylitol remain on such levels as if these sugar were infused alone.

Literaturverzeichnis

1. Adcock, L. H., C. H. Gray, Biochem. J. **65**, 554 (1957). – 2. Alpert, N. R., Ann. N.Y. Acad. Sci. **119**, 995 (1965). – 3. Bartels, O., F. Matzkies, G. Berg, Parenterale Ernährung mit einem hochkalorischen Kohlenhydratgemisch. 5. Gemeinsame Tagung der Deutschen und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Internistische Intensivmedizin (Wien, 27.–29. 9. 1973). – 4. Bäßler, K. H., W. Toussaint, G. Stein, Klin. Wschr. **44**, 212 (1966). – 5. Bässler, K. H., G. Stein, Z. physiol. Chem. **348**, 533 (1967). – 6. Bäßler, K. H., H. Brinkrolf, Z. Ges. Exp. Med. **156**, 52 (1971). – 7. Bäßler, K. H., Die Rolle der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. Z. Ernährungswiss. Suppl. 10 (1971). ; 8. Bäßler, K. H., H. Bickel, The use of carbohydrates alone and in combination in parenteral nutrition. In A. W. Wilkinsons, Parenteral Nutrition (Edinburgh and London

- 1972). – 9. Berg, G., H. Bickel, F. Matzkies, Studies of various metabolic parameters under long-term infusion of glucose, fructose and xylitol. IX. International congress of nutrition (Mexico City 3.–9. 9. 1972). – 10. Berg, G., H. Böhles, W. Wolf, Med. u. Ernähr. **13**, 1 (1972). – 11. Berg, G., H. Bickel, F. Matzkies, Dtsch. med. Wschr. **98**, 602 (1973). – 12. Berg, G., F. Matzkies, K. Renz, Z. Ernährungswiss. **12**, 159 (1973). – 13. Berg, G., F. Matzkies, D. Bergner, Klin. Wschr. **51**, 1124 (1973). – 14. Berg, G., F. Matzkies, H. Bickel, R. Zeilhofer, Z. Ernährungswiss., Suppl. **15**, 47 (1973). – 15. Berg, G., F. Matzkies, H. Bickel, Dtsch. med. Wschr. **99**, 633 (1974). – 16. Berg, G., F. Matzkies, H. Heid, Dtsch. med. Wschr. **99**, 2352 (1974). – 17. Berg, G., F. Matzkies, H. Heid, M. Connolly, Wirkungen einer Kohlenhydratkombinationslösung auf den Stoffwechsel. Z. Ernährungswiss. (im Druck). – 18. Bergström, J., E. Hultman, A. E. Roch-Norlund, Acta med. Scand. **184**, 359 (1968). – 19. Bickel, H., F. Matzkies, G. Berg, Discussion at the international conference "Sugars in Nutrition" (Nashville, November 1972). – 20. Bickel, H., F. Matzkies, W. Fekl, G. Berg, Dtsch. med. Wschr. **98**, 2079 (1973). – 21. Bickel, H., H. Bünte, D. A. Coats, P. Misch, L. v. Rauffer, P. Scranowitz, F. Wopfner, Dtsch. med. Wschr. **98**, 809 (1973). – 22. Bickel, H., K. Schwemme, P. Scranowitz, F. Wopfner, Vergleichende Untersuchungen über Bilanz und Stoffwechselverhalten von Glucose, Fructose und Xylit sowie deren Mischungen während sechsstündiger parenteraler Zufuhr in der postoperativen Phase. Dtsch. med. Wschr. (im Druck). – 23. Blakley, R. L., Biochem. **49**, 257 (1951). – 24. Bode, J. Ch., O. Zelder, H. J. Rumpelt, U. Wittkamp, Europ. J. clin. Invest. **3**, 436 (1973). – 25. Brachtel, D., J. Popp, E. Richter, W. Zilly, Klin. Wschr. **52**, 101 (1974). – 26. Brech, W. J., J. A. Glennon, E. S. Gordon, Klin. Wschr. **48**, 521 (1970). – 27. Brinkrolf, H., K. H. Bässler, Z. Ernährungswiss. **11**, 167 (1972). – 28. Bredan, V., J. Válek, Z. Slabochiova, E. Kuhn, M. Brodanova, Rev. Czech. Med. **19**, 89 (1973). – 29. Brodanova, M., V. Brodan, C. V. Korda, Z. Marecek, J. Filip, Z. Slabochiova, Cesk. Fysiol. **22**, 585 (1973). – 30. Bye, P. A., Brit. Journ. Surg. **56**, 653 (1969). – 31. Corvilain, J., R. Tagnon, J. Physiol. **155**, 337 (London 1961). – 32. Dittrich, P., F. Gebel, Klin. Wschr. **43**, 772 (1965). – 33. Dost, F., Grundlagen der Pharmakokinetik (Stuttgart 1968). – 34. Erdmann, G., Klin. Wschr. **38**, 1002 (1960). – 35. Evans, G. W., G. Phillips, T. M. Mukherjee, M. R. Snow, J. R. Lawrence, D. W. Thomas, J. Clin. Pathol. **26**, 32 (1973). – 36. Felber, J. P., A. E. Renold, G. R. Zahnd, Mod. Probl. Pädiat. **4**, 467 (1959). – 37. Förster, H., M. Ziege, Z. Ernährungswiss. **10**, 394 (1971). – 38. Förster, H., E. Meyer, M. Ziege, Klin. Wschr. **48**, 878 (1970). – 39. Förster, H., Z. Ernährungswiss. **11**, 227 (1972). – 40. Förster, H., Med. u. Ernähr. **13**, 7 (1972). – 41. Förster, H., H. Hoffmann, Infusionstherapie **4**, 265 (1973/74). – 42. Förster, H., Dtsch. med. Wschr. **98**, 839 (1973). – 43. Förster, H., L. Heller, U. Hellmund, Dtsch. med. Wschr. **99**, 1723 (1974). – 44. Förster, H., D. Zagel, Dtsch. med. Wschr. **99**, 1300 (1974). – 45. Grabner, W., G. Berg, D. Bergner, F. Matzkies, H. U. Maeder, Med. u. Ernähr. **12**, 126 (1971). – 46. Grabner, W., W. Pesch, F. Matzkies, H. Bickel, G. Berg, Res. Exp. Med. **162**, 133 (1974). – 47. Halmagyi, M., Z. Ernährungswiss., Suppl. **10** (1971). – 48. Heinz, F., H.-E. Wittneben, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **351**, 1215 (1970). – 49. Herman, R. H., D. Zakim, Amer. J. clin. Nutr. **21**, 245 (1968). – 50. Hlad, C. J., H. Elrick, T. A. Witten, J. clin. Invest. **35**, 1139 (1956). – 51. Hollmann, S., H. Reinauer, Z. Ernährungswiss., Suppl. **11** (1971). – 52. Horecker, B. L., Med. u. Ernähr. **10**, 95 (1969). – 53. Heuckenkamp, P. U., N. Zöllner, The comparative metabolism of carbohydrates administered intravenously. Nutr. Metabol. **14**, Suppl. 58 (1972). – 54. Heuckenkamp, P. U., N. Zöllner, Klin. Wschr. **50**, 1063 (1972). – 55. Heuckenkamp, P. U., M. Marshall, K. Kuchlbauer, N. Zöllner, Infusionstherapie **1**, 43 (1973). – 56. Igarashi, T., T. Shoji, H. Yamamoto, Y. Tanabe, T. Miyakawa, Y. Nakajima, M. Kobayashi, Infusionsgeschwindigkeit und Verträglichkeit der Xylitlösung. Z. Ernährungswiss., Suppl. **11** (1971). – 57. Jakob, A., J. R. Williamson, T. Asakura, J. biol. chem. **246**, 7623

- (1971). – 58. Jokipii, S. G., O. Turpeinen, J. clin. Invest. **33**, 452 (1954). – 59. Kato, K., Jap. J. Gastroenterol. **69**, 1137 (1972). – 60. Kazada, A., R. Dvo, A. S. Akov, Z. Ernährungswiss., Suppl. **13**, 65 (1972). – 61. Kekomäki, M., R. Collan, O. Lundfors, K. O. Raivio, Acta Chir. Scand. **138**, 245 (1972). – 62. Keller, U., E. R. Froesch, Schweiz. Med. Wschr. **102**, 1017 (1972). – 63. Lang, K., Klin. Wschr. **49**, 233 (1971). – 64. Lee, H. A., A. G. Morgan, R. Waldram, J. Bennett, Sorbitol: some aspects of its metabolism and role as an intravenous nutrient. Parenteral Nutrition **121** (Edinburgh and London 1972). – 65. Leuthardt, F., K. Stuhlfauth, Biochemische, physiologische und klinische Probleme des Fruktosestoffwechsels. Med. Grundlagen-Forsch. **III** (Stuttgart 1960). – 66. Matzkies, F., Dtsch. med. Wschr. **98**, 1238 (1973). – 67. Matzkies, F., W. Grabner, H. Scharrer, H. Bickel, G. Berg, Horm. Metab. Res. **5**, 221 (1973). – 68. Matzkies, F., G. Berg, D. Bergner, H. Bickel, Cholesterol and triglycerides after a long-term infusion of fructose, sorbitol and xylitol. Vortrag auf dem 3rd International Symposium on Atherosclerosis (Berlin, 25.–28. 10. 1973). – 69. Matzkies, F., G. Berg, H. Bickel, D. Sailer, Blutketonkörper während sechsstündiger Infusion von Sorbit in verschiedener Dosierung. 8. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (München, 21. bis 23. 6. 1973). – 70. Matzkies, F., Utilisation von Kohlenhydraten nach parenteraler Zufuhr. In V. Becker: Gastroenterologie und Stoffwechsel (Baden-Baden 1974). – 71. Matzkies, F.: Harnsäurestoffwechsel nach Kohlenhydratzufuhr. In V. Becker: Gastroenterologie und Stoffwechsel (Baden-Baden 1974). – 72. Matzkies, F., Z. Ernährungswiss. **13**, 113 (1974). – 73. Matzkies, F., G. Berg, Infusionstherapie **1**, 545 (1973/74). – 74. Matzkies, F., G. Berg, H. Heid, Wirkung von Sorbit auf die Konzentration von Glucose, Insulin, Fructose, Ketonkörper, Lactat, Pyruvat, Serumlipoproteide und den Säure-Basen-Status. 9. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Travemünde, 23.–25. 5. 1974). – 75. Matzkies, F., H. Heid, W. Fekl, G. Berg, Wirkungen einer Kohlenhydratkombinationslösung auf den Stoffwechsel bei hochdosierter Stoßinfusion. Z. Ernährungswiss. (im Druck). – 76. Mogensen, C. E., Lab. Invest. **28**, 101 (1971). – 77. Müller, F., K. Beyreiss, E. Strack, Z. f. d. ges. exp. Med. **138**, 160 (1964). – 78. Müller, F., E. Strack, E. Kuhfahl, D. Dettmer, Z. ges. Exp. Med. **142**, 338 (1967). – 79. Olsen, Ch., E. S. Petersen, Pflügers Arch. **342**, 342 (1973). – 80. Raivio, K. O., M. P. Kekomäki, P. H. Mäenpää, Biochem. Pharmacol. **18**, 2615 (1969). – 81. Sachs, L., Statistische Auswertungsmethoden (Berlin-Heidelberg-New York 1969). – 82. Schultis, K., Z. Ernährungswiss., Suppl. **11**, 87 (1971). – 83. Schumer, W., Metabolism **20**, 345 (1971). – 84. Seeberg, McQuarrie, Secor, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **89**, 303 (1955). – 85. Sickinger, K., Erzeugung einer Fettleber durch Dauerinfusion von Polyalkoholen und ihre Beziehung zur akuten alkoholischen Fettleber. Habilitationsschrift (Göttingen 1966). – 86. Sillero, M. A., A. Sillero, A. Sols, Europ. J. Biochem. **10**, 345 (1969). – 87. Spitz, J. M., H. H. Rubenstein, J. Bersohn, K. H. Bäßler, Metabolism **19**, 24 (1970). – 88. Standl, E., H. Kolb, M. Mehnert, Der Einfluß von intravenösen Fruktose-, Sorbit- und Xylitinfusionen auf das erythrozytäre 2,3-Diphosphoglyzerat beim Menschen. Vortrag auf dem 8. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (München, 21.–23. 6. 1973). – 89. Strack, E., H. Reinhold, F. Müller, Z. ges. exp. Med. **135**, 431 (1962). – 90. Strack, E., E. Kuhfahl, F. Müller, K. Beyreiss, Z. ges. exp. Med. **139**, 23 (1965). – 91. Strauss, E., J. Hiller, Verhandl. d. Gesell. Innere Medizin **57**, 228 (1951). – 92. Talke, H., K. P. Maier, Infusionstherapie **1**, 49 (1973). – 93. Thannhauser, S. J., K. H. Meyer, Münch. Med. Wschr. **9**, 356 (1929). – 94. Thomas, D. W., J. E. Gilligan, J. B. Edwards, R. G. Edwards, Med. J. Aust. **1**, 1246 (1972). – 95. Thomas, D. W., J. B. Edwards, J. E. Gilligan, J. R. Lawrence, R. G. Edwards, Med. J. Aust. **1**, 1238 (1972). – 96. Todd, C. M., Austr. J. exp. Biol. **32**, 827 (1954). – 97. Wagner, G., F. D. Gauchel, K. H. Bäßler, Med. u. Ernähr. **11**, 179 (1970). – 98. Wang, Y. M., S. M. King, J. H. Patterson, J. van Eys, Metabolism **22**, 885 (1973). – 99. Wenzel, M., Z. Ernährungswiss. **12**, 67 (1973). – 100. Willgerodt, H., K. Beyreiss, H. Theile, Acta-

biol. med. germ. **28**, 651 (1972). – 101. Wolf, H. P., W. Queisser, K. Beck, Klin. Wschr. **47**, 1884 (1969). – 102. Woods, H. F., L. V. Eggleston, H. A. Krebs, Biochem. J. **119**, 501 (1970). – 103. Woods, H. F., K. G. M. M. Alberti, Lancet **1972**, II, 1354. – 104. Zöllner, N., U. Berhenke, P. U. Heuckenkamp, Klin. Wschr. **45**, 848 (1967). – 105. Zöllner, N., P. U. Heuckenkamp, W. Nechwatal, Klin. Wschr. **46**, 1300 (1968).

Anschrift des Verfassers:

Dr. F. Matzkies, Med. Klinik m. Poliklinik d. Univ. Erlangen-Nürnberg,
852 Erlangen, Krankenhausstraße 12

